

**Longitudinale Erhebung reife- und gewichtsabhängiger  
sonographischer Nierenparameter bei neonatologischen  
Risikopatienten**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Julia Stöffgen

geboren am 22.11.1986 in Burgstädt

### **Gutachter**

1. PD Dr. Axel Hübler, Aue
2. Prof. Dr. Ekkehard Schleußner, Jena
3. Prof. Dr. Matthias Heckmann, Greifswald

**Tag der öffentlichen Verteidigung:** 04.02.2014

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AGA:</b>	Appropriate for Gestational Age (eutrophe Neugeborene)
<b>b:</b>	Regressionskoeffizient
<b>cm:</b>	Centimeter
<b>°C:</b>	Grad Celsius
<b>CPAP:</b>	Continuous Positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck) [mbar]
<b>ELBW:</b>	Extremely Low Birth Weight (Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1000g)
<b>FG:</b>	Frühgeborenes
<b>g:</b>	Gramm
<b>GA:</b>	Gestationsalter
<b>GFR:</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>h:</b>	Stunde
<b>IUGR:</b>	Intrauterine Growth Retardation (Intrauterine Wachstumsretardierung)
<b>KG:</b>	Körpergewicht
<b>kg:</b>	Kilogramm
<b>kgKG:</b>	Kilogramm Körpergewicht
<b>KG-KU-Ratio:</b>	Verhältnis Körpergewicht zu Kopfumfang
<b>KG-KL-Ratio:</b>	Verhältnis Körpergewicht zu Körperlänge
<b>KL:</b>	Körperlänge [cm]
<b>KOF:</b>	Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]
<b>KU:</b>	Kopfumfang [cm]
<b>mbar:</b>	Millibar
<b>min:</b>	Minute
<b>ml:</b>	Milliliter
<b>mmHg:</b>	Millimeter-Quecksilberäule (Einheit des Druckes)
<b>n:</b>	Anzahl der Patienten
<b>NG:</b>	Neugeborenes
<b>PEEP:</b>	Positive Endexpiratory Pressure (positiver endexpiratorischer Atemwegsdruck) [mbar]
<b>PI:</b>	Pulsatilitätsindex

<b>Pz:</b>	Perzentile
<b>RG:</b>	Reifgeborenes
<b>RI:</b>	Resistenzindex
<b>r<sub>s</sub>:</b>	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (Werte -1 bis 1)
<b>r<sub>p</sub>:</b>	Rangkorrelationskoeffizient nach Pearson (Werte -1 bis 1)
<b>SD:</b>	Standardabweichung
<b>SGA:</b>	Small for Gestational Age (hypotrophe Neugeborene)
<b>SIPPV:</b>	Synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation (Beatmungsform, bei der die Eigenatmung druckkontrolliert unterstützt wird)
<b>SSW:</b>	Schwangerschaftswoche
<b>V<sub>dia</sub>:</b>	enddiastolische Flussgeschwindigkeit [cm/s]
<b>ET:</b>	errechneter Entbindungstermin
<b>VLBW:</b>	Very Low Birth Weight (Geburtsgewicht 1000-1500g)
<b>V<sub>mean</sub>:</b>	mittlere Flussgeschwindigkeit [cm/s]
<b>vs:</b>	versus
<b>V<sub>sys</sub>:</b>	maximale systolische Flussgeschwindigkeit[cm/s]
<b>x:</b>	Mittelwert
<b>x:</b>	Median
<b>x<sub>max</sub>:</b>	Maximum
<b>x<sub>min</sub>:</b>	Minimum

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>1</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>3</b>
<b>2 Theoretischer Hintergrund .....</b>	<b>5</b>
2.1 Nierenentwicklung .....	5
2.1.1 Morphologische Nierenentwicklung.....	5
2.1.2 Funktionelle Nierenentwicklung.....	7
2.2 Perinataler Verlauf der Nierenentwicklung bei Risikopatienten.....	9
2.2.1 Reifgeborene mit intrauteriner Wachstumsretardierung.....	9
2.2.2 Frühgeborene mit altersentsprechendem Geburtsgewicht .....	10
2.2.3 Frühgeborene mit intrauteriner Wachstumsretardierung .....	12
2.3 Einfluss der fetalen Programmierung auf die Nierenfunktion .....	14
2.4 Renale Diagnostik beim Neugeborenen .....	15
2.4.1 Bildgebende Verfahren .....	15
2.4.2 Biochemische Untersuchungen.....	17
<b>3 Ziele und Fragestellungen .....</b>	<b>19</b>
<b>4 Patienten und Methoden.....</b>	<b>21</b>
4.1 Patienten .....	21
4.1.1 Charakterisierung des gesamten Patientenkollektivs zur Geburt.....	21
4.1.2 Subgruppencharakterisierung.....	23
4.1.3 Maternale Daten .....	25
4.2 Methoden.....	26
4.2.1 Studiendesign .....	26
4.2.2 Nierensonographie .....	27
4.2.3 Erhobene neonatale Daten.....	30
4.2.4 Zusätzlich erhobene Daten .....	32
4.3 Statistische Auswertung .....	35
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
5.1 Morphologische Nierenparameter .....	36
5.1.1 Seitenunterschiede im Gesamtkollektiv .....	36
5.1.2 Reifeabhängigkeit zur Geburt .....	36
5.1.3 Reifeabhängige Subgruppenvergleiche im Untersuchungsverlauf .....	38
5.1.4 Intrauterine Wachstumsretardierung.....	42
5.2 Wachstumsdynamik in Abhängigkeit der Reife.....	44
5.3 Durchblutungsparameter der Nierenarterien und des Truncus coeliacus .....	46

5.3.1	Seitenunterschiede im Gesamtkollektiv .....	46
5.3.2	Reifeabhängiger Subgruppenvergleich im Untersuchungsverlauf .....	47
5.3.3	Intrauterine Wachstumsretardierung .....	50
5.4	Einfluss von Reife und Wachstum .....	51
5.4.1	Reife .....	51
5.4.2	Wachstum .....	52
5.5	Nierenretentionsparameter und sonographische Messungen .....	54
5.5.1	Kreatinin .....	54
5.5.2	Harnstoff .....	55
5.6	Neonatale Morbidität .....	56
5.6.1	Infektion .....	56
5.6.2	Hyperbilirubinämie .....	57
5.6.3	Atemwegskomplikationen .....	58
5.6.4	Intraventrikuläre Hämorrhagie .....	58
5.6.5	Retinopathia praematurorum .....	59
5.6.6	Harntransportstörung .....	60
5.6.7	Operation .....	60
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>61</b>
6.1	Morphologische Nierenparameter .....	61
6.1.1	Seitenunterschiede .....	61
6.1.2	Reifeabhängiger Subgruppenvergleich im Untersuchungsverlauf .....	62
6.1.3	Intrauterine Wachstumsretardierung .....	64
6.2	Durchblutungsparameter .....	66
6.2.1	Seitenunterschiede .....	66
6.2.2	Reifeabhängiger Subgruppenvergleich im Untersuchungsverlauf .....	66
6.2.3	Intrauterine Wachstumsretardierung .....	68
6.3	Klinische Einflussgrößen .....	69
6.3.1	Reife und Wachstum .....	69
6.3.2	Nierenretentionsparameter .....	71
6.3.3	Ernährung und Medikamente .....	73
6.4	Neonatale Morbidität .....	77
6.5	Graphische Darstellung der untersuchten Zusammenhänge .....	81
6.6	Methode/ Studiendesign .....	82
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>83</b>
<b>8</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis .....</b>	<b>85</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>94</b>

## **Zusammenfassung**

**Fragestellung:** In den vergangenen Jahren befassten sich einige Studien mit der intra- und extrauterinen Entwicklung der Nierenstruktur und -funktion von Frühgeborenen (FG) und/oder Neugeborenen (NG) mit intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR). Allerdings wurden bisher in keiner Studie sonographische Kontrollen der Nierenmorphologie und -durchblutung in kurzen Zeitabständen während der ersten Lebenswochen vorgenommen. Ziel der Arbeit war zum einen, sonographisch erfassbare Nierenparameter NG unterschiedlicher Reife und Trophik in den ersten Lebenswochen darzustellen und zu vergleichen. Zum anderen wurden Zusammenhänge der erhobenen Nierenparameter mit dem Gestationsalter (GA), somatischen Parametern, Nierenretentionswerten sowie der neonatalen Morbidität und der neonatologischen Intensivtherapie untersucht.

**Patienten und Methoden:** Bei insgesamt 62 NG (GA:  $33,8 \pm 3,2$  SSW, GG:  $2014 \pm 744$  g) wurden sonomorphologisch die Nierenlänge, -breite im Längs- und Querschnitt, -tiefe und das Nierenvolumen sowie mittels Dopplersonographie die maximale systolische, enddiastolische und mittlere Flussgeschwindigkeit sowie der Pulsatilitäts- und Resistenzindex der Nierenarterien und des Truncus coeliacus erfasst. Innerhalb der ersten Lebenswoche erfolgten zwei Untersuchungen, anschließend 1-2-wöchentliche Messungen bis zur Entlassung bzw. dem errechneten Entbindungstermin (Studiendefinition:  $\geq 36$ SSW; U7). Zur genaueren Analyse der Reifeabhängigkeit wurden Subgruppen (SG) gebildet. Für den gesamten Untersuchungszeitraum (Ausnahme U7) wurden die SG 27.-33. SSW ( $n = 23$ , GA:  $30,6 \pm 2,1$  SSW, GG:  $1381 \pm 409$ g) und 34.-38. SSW ( $n = 34$ , GA:  $35,2 \pm 1,3$  SSW, GG:  $2224 \pm 395$ g) analysiert. Eine detailliertere reifeabhängige Betrachtung der Nierenmorphologie erfolgte zudem in der ersten Lebenswoche und zur U7 in den SG 27.-32. SSW, 33.-35. SSW und 36.-41. SSW. Die deskriptive Statistik erfolgte mittels der Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung, Maximum und Minimum. Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test (2 Gruppen) bzw. Kruskal-Wallis-Test (3 Gruppen) und innerhalb einer Gruppe mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest (2 Gruppen) bzw. Friedman-Test (3 Gruppen) vorgenommen. Korrelationsanalysen (nach Spearman oder Pearson) und lineare Regressionen dienten der weiteren statistischen Analyse.

**Ergebnisse und Diskussion:** Zur Geburt zeigte sich im Gesamtkollektiv eine reifeabhängige Größenzunahme der Nierenlänge und des -volumens. Bei

Subgruppenvergleichen waren die strukturellen Parameter bei den unreiferen FG vor allem in den ersten 72 Lebensstunden signifikant kleiner, während im weiteren Untersuchungsverlauf bei diesen Kindern tendenziell (tlw. signifikant) kleinere Parameter gemessen wurden. NG der 27.-32. SSW zeigten bis zur U7 das stärkste prozentuale Organwachstum und zu diesem Zeitpunkt im Vergleich mit reiferen NG ähnlich große Nieren. Dies könnte auf eine extrauterine Fortführung der Nephrogenese, aber auch eine kompensatorisch gesteigerte Nephronhypertrophie bei sehr unreifen Neugeborenen, hinweisen.

Die Flussgeschwindigkeiten waren im Truncus coeliacus im gesamten Untersuchungszeitraum signifikant höher als in den Nierenarterien, was mit der aortennahen Lage zu begründen ist. Bis zur 2. Lebenswoche hatten die reiferen FG höhere Flussgeschwindigkeiten in den Nierenarterien, danach stiegen sie bei den unreiferen FG (27. - 33. SSW) auf vergleichsweise höhere Werte an.

Bei hypotrophen Neugeborenen (n= 10) stellten sich die morphologischen und dopplersonographischen Messwerte tendenziell (tlw. signifikant) geringer dar.

Das Nierenvolumen korrelierte signifikant positiv mit den somatischen Parametern und der Reife; in der linearen Regression war ein signifikant stärkerer Zusammenhang mit den Wachstumsgrößen nachweisbar. Eine denkbare Erklärung ist die Vorstellung eines „harmonischen“ Wachstums, d.h. ein unabhängig von der Reife bestehender Zusammenhang zwischen dem Körper- und Organwachstum.

Lineare Regressionsanalysen stellten für das Serumkreatinin einen signifikant negativen Zusammenhang mit dem Nierenvolumen heraus, wohingegen die Serumharnstoffkonzentration einen signifikant negativen Zusammenhang mit dem GA zeigte. Für die neonatale Morbidität bzw. Intensivtherapie ergab sich kein eindeutiger Zusammenhang mit den Nierenparametern

**Schlussfolgerung:** Die Nieren Frühgeborener zeigten in den ersten Lebenswochen ein starkes Wachstum, sodass die gemessenen Nierenparameter am errechneten Entbindungstermin denen reiferer Neugeborener ähnelten. Um den weiteren Verlauf der Nierenentwicklung untersuchen zu können, wären weitere longitudinale (histomorphologische) Studien von Geburt bis ins Erwachsenenalter hilfreich. Die somatischen Parameter eignen sich besser als Marker für die Nierengröße als das Gestationsalter. Da die Kreatininkonzentration verglichen mit dem Plasmaharnstoff einen stärkeren Zusammenhang mit dem Nierenvolumen zeigte, ist sie möglicherweise besser als Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion geeignet.



# 1 Einleitung

Die Niere ist ein wichtiges Organ des menschlichen Körpers. Sie dient der Aufrechterhaltung der Wasser- und Elektrolythomöostase sowie der Ausscheidung von Stoffwechselendprodukten und anderen, zum Teil giftigen, Substanzen. Ihre adäquate Funktion ist eine Voraussetzung für die Aufrechterhaltung der menschlichen Gesundheit. Störungen sowohl der Nierenstruktur als auch der Nierenfunktion können schon pränatal entstehen und im weiteren Lebensverlauf zum Auftreten von Gesundheitsproblemen führen.

Ein geringes Geburtsgewicht infolge von Frühgeburtlichkeit und/oder intrauteriner Wachstumsretardierung birgt das Risiko einer erhöhten Morbidität und Mortalität in der Neonatalperiode. Dies ist hauptsächlich auf die unvollständige Ausreifung lebenswichtiger Organe, deren Entwicklungshöhepunkt oftmals im letzten Schwangerschaftsabschnitt liegt, zurückzuführen. Ein Beispiel dafür ist die Niere. Der Hauptteil der Nephrogenese findet im letzten Trimenon der Schwangerschaft statt und endet etwa in der 36. SSW. Da frühgeborene Kinder zu diesem Zeitpunkt oft schon das Licht der Welt erblickt haben, ist die Neubildung und Ausreifung der Nephrone bei ihnen eingeschränkt (Sutherland et al. 2011). Aus diesem Grund können besonders Frühgeborene, aber auch Kinder mit intrauteriner Wachstumsretardierung, von einer veränderten Nierenstruktur und Nierenfunktion betroffen sein. Gerade die Perinatalzeit ist ein wichtiger Zeitraum zur Identifikation abnormer Nierengrößen und Störungen des Nierenwachstums sowie der Nierenfunktion. Bei konsequenter Kontrolle können akute Folgen, wie Tubulusschäden oder Nephrolithiasis, und Langzeitfolgen, wie beispielsweise arterielle Hypertonie, Glomerulosklerose und terminale Niereninsuffizienz, möglicherweise verhindert werden (Wani et al. 2004). Um solche Abnormalitäten detektieren zu können, ist es notwendig, sich, insbesondere bei Frühgeborenen und wachstumsretardierten Kindern, mit der Nierenentwicklung und möglichen Einflussfaktoren auf diese auseinanderzusetzen. In der Literatur finden sich einige Studien, welche die Nierenmorphologie und die dopplersonographischen Messparameter der Nierenarterien bei diesem Patientenkollektiv untersucht haben. Während sich die Ergebnisse der strukturellen Analyse beim Vergleich von wachstumsretardierten mit eutrophen Kindern ähneln, differieren die Ergebnisse in Vergleichsuntersuchungen Neugeborener unterschiedlicher Reife zur Geburt.

Diese Unterschiede beruhen möglicherweise unter anderem auf verschiedenen Untersuchungszeitpunkten und der Verschiedenartigkeit der Patientenpopulationen. In keiner der Studien wurde die Nierenentwicklung, von neonatalen Risikopatienten unter intensivmedizinischer Betreuung, in den ersten Lebenswochen im Längsschnitt sonographisch kontrolliert. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die Entwicklung der morphologischen Nierenparameter und der dopplersonographischen Flussparameter der Nierenarterien sowie des Truncus coeliacus besonders bei frühgeborenen, aber auch wachstumsretardierten, Kindern ab der Geburt bis zum errechneten Entbindungstermin in kurzen Zeitabständen zu untersuchen. Zusätzlich wird der Einfluss der neonatalen Morbidität und intensivmedizinischer Maßnahmen auf die oben genannten Parameter überprüft.

## **2 Theoretischer Hintergrund**

### **2.1 Nierenentwicklung**

#### **2.1.1 Morphologische Nierenentwicklung**

Die morphologische Nierenentwicklung des Menschen beginnt gegen Ende der dritten Entwicklungswoche und erfolgt, von kranial nach kaudal fortschreitend, in drei sich zeitlich überlappenden Nierensystemen: dem Pronephros, dem Mesonephros und dem Metanephros.

Aus dem intermediären Mesoderm entwickeln sich gegen Ende der dritten Schwangerschaftswoche in der Zervikalregion die sogenannten Nephrotome sowie in der Thorakal- und Lumbalregion die nephrogenen Stränge als Ausgangspunkt der Nierenentwicklung.

Zuerst bildet sich im Halsbereich des menschlichen Embryos das Pronephros (Vorniere), welches nicht exkretorisch aktiv ist und am Ende der fünften Schwangerschaftswoche vollständig zurückgebildet ist (Sadler 2003).

In der 3. -4. Entwicklungswoche beginnt die Ausbildung des Mesonephros, das durch s-förmig gekrümmte, exkretorisch aktive Tubuli mit dem Glomerulum, einem kapillären Gefäßknäuel, und der Bowman-Kapsel am proximalen Ende charakterisiert ist. Am distalen Ende münden die Tubuluskanälchen in den Urnierengang, den Wolff-Gang (Vogt et al. 2006). Dieser Gang entsteht aus einer epithelialisierten Ausstülpung des intermediären Mesoderms im Halsbereich und wächst nach kaudal, wo er an der Kloake endet (Christ und Wachtler 1998). Ab Mitte des zweiten Schwangerschaftsmonats erfolgt eine Regression vorzugsweise der proximalen Tubuli des Mesonephros. Während die distalen Tubuli in der männlichen Entwicklung als Vas deferens erhalten bleiben, persistieren sie bei den weiblichen Feten als funktionsloses Restgewebe (Moritz 2008).

Bereits ab der sechsten Schwangerschaftswoche differenziert sich das Metanephros. Hierbei invadiert die Ureterknospe (epitheliales Gewebe), eine Ausstülpung des distalen Urnierenganges, das metanephrogene Blastem (Mesenchym). Aus der Ureterknospe entwickeln sich das Trigonum vesicae, der Ureter, das Nierenbeckenkelchsystem, die Papillengänge sowie die Verbindungsstücke und Sammelrohre des harnableitenden Systems. Die Gangknospe induziert in dem sie

umgebenden metanephrogenen Blastem die Ausbildung eines Nierenbläschens, welches zusammen mit einem Konvolut aus Kapillaren (Glomerulus) die Grundlage für die Bildung des Nephrons ist (Solhaug et al. 2004). Das distale Ende des Bläschens mündet in die Sammelrohre und stellt somit die Verbindung zum harnableitenden System her.

Ein fertig entwickeltes Nephron setzt sich zusammen aus dem Nierenkörperchen, welches vom Glomerulum und der Bowman-Kapsel gebildet wird, und dem Tubulussystem. Es stellt somit die kleinste Funktionseinheit der Niere dar (Sadler 2003). Zuerst bilden sich die Nephrone in den oberflächlichen Rindenschichten, erst später in den tiefer gelegenen Bezirken (Kher 1992). Etwa in der 32. Schwangerschaftswoche erreicht die Nephroneubildung den Höhepunkt und ist zwischen der 34. und 36. SSW vollständig abgeschlossen. Die Anzahl der gebildeten Nephrone ist interindividuell differierend, im Durchschnitt besitzt jede Niere etwa 800.000 - 1.000.000 Nephrone (Hinchliffe et al. 1992, Singh und Hoy 2004, Keijzer-Veen et al. 2010). Nach diesem Zeitpunkt erfolgt keine weitere Nephroneubildung, ausschließlich eine Ausreifung der angelegten Nephrone findet nun statt.

Das Nierenwachstum im ersten Lebensjahr ist nicht-linear. Während die Niere im ersten Lebensmonat circa 20% - im Vergleich zur Geburtsgröße - wächst, nimmt die Wachstumsrate danach leicht ab und stabilisiert sich ab dem ersten Lebensjahr bei 2-3mm/Jahr (Zerin und Meyer 2000).

In Tierversuchen wurde erforscht, dass neben einer Vielzahl an Transkriptionsfaktoren und Signalmolekülen wie unter anderem p53, Hepatozyten-Nuclear-Faktor 1 (HNF1), Notch 2, Brn-1, IRX, KLF4, Insulin-Like-Growth-Factor und Foxi1, vor allem das Renin-Angiotensin-System eine zentrale Rolle für die Nierenentwicklung zu spielen scheint (El-Dahr et al. 2008).

Eine perinatale Blockade (innerhalb der ersten zwölf Lebensstage) der Angiotensin-II-Rezeptoren von Ratten war mit einer verminderten Anzahl an jedoch vergrößerten Glomerula und einer verminderten Nierenfunktion assoziiert (Woods und Rasch 1998). Die Ursache der renalen Veränderungen durch eine mangelnde Angiotensin-II-Rezeptor-Typ1-Stimulation ist ungeklärt. Zum einen wird eine renale Ischämie, zum anderen eine Inhibition von Wachstumsfaktoren und eine gestörte Zell-Zell-beziehungsweise Zell-Matrix-Interaktion diskutiert. McCausland et al. konnten dagegen keinen Unterschied in der Glomerulumgröße, -anzahl und -morphologie bei Ratten postnatal therapiert mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-

Rezeptorinhibitoren feststellen, obwohl eine Tubulusschaden vorhanden war. Chen et al. schlussfolgerten aus ihrer Studie, dass intakte Angiotensin II-Typ-1-Rezeptoren eine wichtige Voraussetzung für eine normale Nierenentwicklung sind (Chen et al. 2004).

### **2.1.2 Funktionelle Nierenentwicklung**

Während der intrauterinen Entwicklung des Feten spielt die Niere für die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts eine eher untergeordnete Rolle, da hier die Plazenta diese Funktion übernimmt.

Ab dem dritten Fetalmonat beginnt jedoch das Mesonephros mit der Bildung und Ausscheidung von Urin, um eine adäquate Fruchtwassermenge bereitzustellen (Gubhaju et al. 2011). Die Urinproduktion ist für die Entwicklung des Feten von großer Bedeutung. Ein Oligohydramnion beispielsweise als Folge einer Harnwegsanomalie oder –obstruktion kann zu Fehlbildungen wie der Potter-Sequenz führen. Diese ist charakterisiert durch eine Wachstumsretardierung, kranio-faziale Anomalien, eine Lungenhypoplasie sowie eine intrauterine Kompression des Feten (Abe et al. 2002). Die Lungenhypoplasie als Folge eines Oligohydramnions beruht vor allem auf dem Fehlen wichtiger, im Fruchtwasser enthaltener Reifefaktoren (Vanderheyden et al. 2003).

In der 30. Entwicklungswoche beträgt die Urinbildung etwa  $9,6 \pm 0,9$  ml/h und steigt dann bis zu einem Alter von 40 Schwangerschaftswochen auf durchschnittlich circa  $27,3 \pm 2,3$  ml/h an (Jones et al. 1972). Postnatal müssen die Nieren schnell in der Lage sein, die Funktion als alleiniges Ausscheidungsorgan zu übernehmen. 20-25% der Neugeborenen entleeren erstmalig bereits im Kreißsaal bis zu 20 Milliliter hypotonen Urin, 93-100% der gesunden Neugeborenen innerhalb der ersten 24 Stunden. Etwa 5% der Neugeborenen leeren die Blase erstmals nach mehr als 24 Stunden (Vuohelainen et al. 2007). Gründe für eine verzögerte erste Urinausscheidung können unter anderem eine lange und stressige Geburt, eine erhöhte Arginin-Vasopressin-Konzentration und erhöhte Aldosteronkonzentrationen sein (Vuohelainen et al. 2008). Dies ist prinzipiell nicht beunruhigend, sollte aber bei fehlender Urinausscheidung länger als 48 Stunden nach der Geburt zu engmaschigeren klinischen Kontrollen vor allem des Blutdruckes und Hydratationszustandes veranlassen, um Volumenmangelzustände oder aufgetretene Hypotonien zu registrieren. Erfolgt durch deren Korrektur keine Besserung, ist eine

Nierensonographie zur Detektion von eventuell ursächlichen Nierenfehlbildungen oder Harnwegsanomalien geeignetes Hilfsmittel.

Ein wichtiger Parameter zur Beschreibung der Nierenfunktion ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Sie entspricht der Clearance von Molekülen, die vollständig glomerulär filtriert, jedoch nicht tubulär resorbiert oder sezerniert werden (Schaefer 2007). Intrauterin ist die glomeruläre Filtrationsrate aufgrund eines geringen arteriellen Mitteldrucks sowie eines hohen intrarenalen Gefäßwiderstandes mit daraus resultierendem verminderten renalen Blutfluss gering. Die relativ rasche Steigerung der GFR postnatal hat verschiedene Ursachen. Zum einen steigen durch das zunehmende kardiale Output der arterielle Mitteldruck und der renale Blutfluss an. Zum anderen sinkt der renale Gefäßwiderstand durch die verminderte Wirkung des sympathischen Nervensystems und des Angiotensin-Aldosteronsystems ab (Toth-Heyn et al. 2000, Pokharel et al. 1997). Auch die glomeruläre Filtrationsfläche vergrößert sich postnatal. Die GFR eines reifgeborenen Kindes beträgt zur Geburt etwa 20-25 ml/min pro  $1.73\text{m}^2\text{KOF}$  und erreicht im Alter von etwa zwei Jahren Erwachsenenwerte mit 90-140 ml/min pro  $1.73\text{m}^2\text{KOF}$  (Schaefer 2007).

Die Tubulusfunktion ist zur Geburt noch nicht voll ausgereift, weshalb eine relativ hohe fraktionelle Natriumausscheidung von bis zu 5% und eventuell begleitende Hyponatriämien auftreten können (Arbeiter 2008). Eine unmittelbar postnatal erhöhte fraktionelle Natriumausscheidung ist physiologisch, um die Umstellung der Flüssigkeitsverteilung zwischen intra- und extrazellulären Kompartimenten zu gewährleisten. In den ersten 2 bis 3 Lebenswochen nimmt die erhöhte fraktionelle Natriumausscheidung ab, kann bei Frühgeborenen jedoch länger bestehen (Drukker und Guignard 2002). Ursachen für die eingeschränkte Kapazität zur Harnkonzentrierung bei Neugeborenen sind vermutlich kürzere Henle-Schleifen, geringe Harnstoffkonzentrationen im medullären Interstitium und eine geringe Aquaporin-2-Expression (Modi 2004).

Obwohl die Nieren gesunder Neugeborener gut auf ihre postnatale Funktion vorbereitet sind, besitzen sie doch ein noch begrenztes Adaptationspotential gegenüber endogenen und exogenen Stresseinflüssen.

## **2.2 Perinataler Verlauf der Nierenentwicklung bei Risikopatienten**

### **2.2.1 Reifgeborene mit intrauteriner Wachstumsretardierung**

Wiederholt wurde in epidemiologischen Studien ein erhöhtes Risiko für renale und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung gezeigt (Barker et al. 1989, Yiu et al. 1999). Definitionsgemäß liegt eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) vor, wenn das Geburtsgewicht der Kinder unter der altersentsprechenden 10. Perzentile liegt. Synonym verwendet man für den Begriff IUGR auch hypotroph oder small-for-gestational-age (SGA).

Sowohl durch Tierstudien als auch in Untersuchungen an Menschen wurde die These unterstützt, dass ein geringes Geburtsgewicht mit einer verminderten Anzahl an Nephronen verbunden ist (Manalich et al. 2000, Bassan et al. 2000). Dies kann zu einer Überbeanspruchung und Hypertrophie der verbliebenen Nephronen führen. Da die sonographisch bestimmte Nierengröße als Surrogatmarker für die Anzahl an Nephronen gewertet werden kann, könnte man bei regelmäßigen sonographischen Kontrollen eventuelle Schädigungen frühzeitig detektieren und behandeln.

In den meisten bisher veröffentlichten sonographischen Untersuchungen waren die Nieren zur Geburt und in ersten Lebenswochen bei hypotrophen Neugeborenen im Vergleich mit eutrophen Neugeborenen kleiner (Kolarovszka et al. 2008, Giapros et al. 2006). Im Alter von 24 Monaten jedoch konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Nierenmorphologie evaluiert werden (Giapros et al. 2006, Drougia et al. 2009) (siehe Tabelle 1). Wie in Tabelle 1 aufgezeigt, ist die Datenlage zur Nierendurchblutung bei wachstumsretardierten Neugeborenen mangelhaft. Vergleiche in der Tabelle beziehen sich jeweils auf eutrophe Neugeborene (appropriate-for-gestational-age; AGA), deren Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile liegt.

Tabelle 1: Studienergebnisse zur Nierenentwicklung bei Reifgeborenen mit intrauteriner Wachstumsretardierung

Studie	Aspekt
<b>morphologische Nierenentwicklung</b>	
Kolarovszka et al. 2008	- 4. Lebensstag: -signifikant kürzere Nieren bei hypotrophen Neugeborenen (NG), jedoch ähnliche Nierenbreite bei hypotrophen und eutrophen NG
Giapros et al. 2006	- korrigiertes Alter 41 SSW: - signifikant kleinere NL bei SGA- NG im Vergleich mit AGA-NG - 3,6,12 und 24 Monate: - vergleichbare NL
Schmidt et al. 2005	- 0-18 Monate: - geringe, aber signifikante Zunahme des totalen NV (Summe des NV der rechten und linken Niere) innerhalb der ersten 1 ½ Lebensjahre bei Reifgeborenen mit Geburtsgewicht <10.Pz
Drougia et al. 2009	- 12 und 24 Monate: - ähnliche bzw. größere RNL bei hypotrophen Neugeborenen
<b>Nierendurchblutung</b>	
Kolarovszka et al. 2008	- 4. Lebensstag: -keine Unterschied in systolischen, mittleren und enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten, signifikant höherer RI und PI bei eutrophen Kindern

Pz. = Perzentile; SGA= small-for-gestational-age; AGA= appropriate for gestational age; NL= Nierenlänge; NV= Nierenvolumen; relative Nierenlänge (RNL) =  $NL^3/\text{Körperlänge}$  oder  $NL^3/\text{Körperoberfläche}$  oder  $NL^3/\text{Körpergewicht}$ ; RI= Resistenzindex; PI= Pulsatilitätsindex

### 2.2.2 Frühgeborene mit altersentsprechendem Geburtsgewicht

Die Frühgeburt ist mit einem geringen Geburtsgewicht assoziiert, welches als wichtiger Risikofaktor für eine gestörte Nierenentwicklung identifiziert wurde (Tulassay und Vasarhelyi 2002).

International wird die Frühgeburt definiert als eine Entbindung des Kindes vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche. Subklassifikationen unterscheiden sehr frühgeborene (< 32. SSW) und extrem frühgeborene (< 28. SSW) Kinder (Tucker und McGuire 2004).

Die Nephrogenese endet zwischen der 34. und 36. Entwicklungswoche, zu einem Zeitpunkt, an dem der Großteil der Frühgeborenen bereits das Licht der Welt erblickt hat (Wani et al. 2004). Es wurde zwar bei Frühgeborenen < 28 SSW noch ein Fortschreiten der Nephrogenese bis etwa zum 40. Lebensstag beschrieben, eine vollständige Ausreifung wie bei reifgeborenen Kindern wurde allerdings nicht erreicht (Schmidt et al. 2005).

Da eine verminderte Nephronanzahl im späteren Leben Erkrankungen, wie arterielle Hypertonie oder Niereninsuffizienz nach sich ziehen kann, ist es wichtig, die strukturelle und funktionelle Entwicklung der Nieren vor allem schon in der



Neonatalperiode regelmäßig zu kontrollieren. Dafür eignet sich die Sonographie als nicht-invasives Untersuchungsverfahren am besten. Aktuell gibt es nicht viele Studien, die sich gezielt mit der Nierenentwicklung von Frühgeborenen auseinandergesetzt haben. Die Vergleichbarkeit der Studien ist aufgrund unterschiedlicher Untersuchungszeitpunkte, Untersuchungstechniken und Patientenkollektive eingeschränkt. Soyupak et al. erhoben in der ersten Lebenswoche signifikant kleinere morphologische Organparameter (Soyupak et al. 2002). Während in einer MRT-Studie von Kent et al. im korrigierten Alter von 37-40 SSW keine Unterschiede in den Nierenvolumina zwischen Kindern unterschiedlicher Reife zur Geburt evaluiert werden konnten, zeigten sich in einer Sonographiestudie kleinere kombinierte Nierenvolumina (Kent et al. 2009, Schmidt et al. 2005). Eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ist, aufgrund der unterschiedlichen untersuchten Parameter sowie Patientenkollektive und Untersuchungszeitpunkte, nur eingeschränkt möglich.

Bezüglich der dopplersonographischen Untersuchungen der Nierenarterien zeigte sich in den Studien gehäuft eine Zunahme der renalen Flussgeschwindigkeiten bei unreifen Neugeborenen während der ersten Lebenswochen (Pokharel et al. 1997, Yildirim et al. 2005, Cleary et al. 1996, Kusuda et al. 1999). Bei Kusuda et al. stellten sich im ersten Lebensmonat niedrigere Flussgeschwindigkeiten bei Frühgeborenen dar (Kusuda et al. 1999). In Tabelle 2 sind die Ergebnisse aus Studien mit dem Vergleich zwischen unreifen und reifen Neugeborenen dargestellt.

Aufgrund der wenigen bisher vorliegenden Arbeiten zur Untersuchung der Nierenmorphologie und dopplersonographischer Nierenparameter bei Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen postnatal, könnte die vorliegende Arbeit weitere Erkenntnisse bringen.

Tabelle 2: Studienergebnisse zur Nierenentwicklung bei Frühgeborenen

Studie	Aspekt
<b>morphologische Nierenparameter</b>	
Soyupak et al. 2002	-1. Lebenswoche: -signifikant kleinere Nierenbreite und Nierenlänge bei FG (24 –37 SSW)
Kent et al. 2009	-korrigiertes Alter 37-40 SSW: - kein signifikanter Unterschied der totalen (Summe Nierenvolumen der linken und rechten Niere) und relativen Nierenvolumina (totales Nierenvolumen/Körpergewicht) im <b>MRT</b> zwischen unreifen und reifen Neugeborenen
Schmidt et al. 2005	- 0 (korrigiert ET), 3 und 18 Monate: - signifikant kleinere totale Nierenvolumina zu allen Untersuchungszeitpunkten bei FG
<b>Nierendurchblutung</b>	
Pezzati et al. 1998	- 4. Lebenstag: - signifikanter Anstieg der mittleren Flussgeschwindigkeit mit zunehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter, signifikant positive Korrelation der Flussgeschwindigkeit mit dem Gestationsalter und Geburtsgewicht
Pokharel et al. 1997, Yildirim et al. 2005	- 1. Lebenswoche: - kein Unterschied der absoluten renalen Flussgeschwindigkeiten zwischen den Reifegruppen, - signifikanter Anstieg der renalen Blutflussgeschwindigkeiten bei FG während der ersten Lebenswoche
Glickstein et al. 1994	- 2. Lebenswoche: - kein Unterschied im renalen Resistenzindex im Vergleich mit RG am 3. Lebenstag
Cleary et al. 1996	- Geburt - 3. Lebenswoche: - signifikante Zunahme der systolischen Flussgeschwindigkeit in der ersten Lebenswoche und stabile diastolische Flussgeschwindigkeit (bis 3. Woche) bei FG; - Zunahme des Resistenzindex mit zunehmendem Lebensalter.
Kusuda et al. 1999	- 1. Lebensmonat: - signifikanter Anstieg der systolischen und mittleren Flussgeschwindigkeit bei FG, allerdings stets vermindert im Vergleich mit RG

FG= Frühgeborene, RG= Reifgeborene

### 2.2.3 Frühgeborene mit intrauteriner Wachstumsretardierung

Kinder, die zu früh geboren und zur Geburt wachstumsretardiert sind, vereinen 2 Risikofaktoren für eine pathologische Nierenentwicklung. Diese kann im weiteren Leben zu gesundheitlichen Problemen wie arterieller Hypertonie, Glomerulosklerose sowie terminaler Niereninsuffizienz führen. In Studien waren die strukturellen Nierenparameter bei frühgeborenen, wachstumsretardierten Kindern zur Geburt und in den ersten 6 Lebensmonaten im Vergleich mit eutrophen Frühgeborenen signifikant geringer (Hotoura et al. 2005, Drougia et al. 2009). Im weiteren Lebensverlauf unterscheiden sich die Studienergebnisse (siehe Tabelle 3).

Dies beruht möglicherweise unter anderem auf unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten und Patientenpopulationen.

In dopplersonographischen Untersuchungen hatten hypotrophe Frühgeborene niedrigere Flussgeschwindigkeiten als nicht-wachstumsretardierte Frühgeborene (Kempley et al. 1993).

Besonders wichtig ist es daher den Verlauf der morphologischen Nierenentwicklung bei frühgeborenen, wachstumsretardierte Kindern weiter zu untersuchen. Da sich bisher nur wenige Studien mit der dopplersonographischen Untersuchung der Nierenarterien bei diesem Patientenkollektiv beschäftigt haben, sind auch hier weitere Untersuchungen hilfreich für die Beurteilung der Entwicklung. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse aus Vergleichsstudien aufgeführt.

Tabelle 3: Studienergebnisse zur Nierenentwicklung bei Frühgeborenen mit intrauteriner Wachstumsretardierung

Studie	Aspekt
<b>morphologische Nierenentwicklung</b>	
van Venrooij et al. 2010	- in der 8. Lebenswoche: - ELBW- und VLBW-Neugeborenen mit ähnlichen Nierenlängen und –volumina, - ähnliche renale Wachstumsraten zwischen den beiden Gruppen
Hotoura et al. 2005	- korrigiertes Alter 40 SSW: - FG mit asymmetrischer IUGR haben signifikant kleinere Nierenlängen(NL ) als eutrophe FG - 6 Monate: - FG mit symmetrischer Wachstumsretardierung haben signifikant kleinere NL als eutrophe FG - 12 Monate:- hypotrophe und eutrophe Frühgeborene mit ähnlichen NL
Drougia et al. 2009	- nach 6 Monaten: -RNL signifikant geringer bei hypotrophen FG (34-36 SSW) als bei eutrophen FG 24 Monate: - signifikant geringere RNL bei hypotrophen FG (28-34SSW)als bei eutrophen FG
Rakow et al. 2008	-12 Jahre: - ähnliche Nierenfunktion und Nierenvolumina bei ehemaligen FG <32. SSW im Vergleich mit hypo- und eutrophen RG
Keijzer-Veen et al. 2010	- 20 Jahre: - ehemalige eutrophe oder hypotrophe FG (<32 SSW) hatten im Alter von 20 Jahren signigfikant kleinere absolute NL und NV als ehemalige eutrophe Reifgeborene
<b>Nierendurchblutung</b>	
Kempley et al. 1993	- 1. Lebenswoche:- Hypotrophe mit signifikant geringeren renalen Blutflussgeschwindigkeiten als eutrophe Frühgeborene

ELBW= extremely low birth weight (Geburtsgewicht < 1,000g); VLBW= very low birth weight (Geburtsgewicht 1,000 - 1,500g); FG= Frühgeborene; NL= Nierenlänge; NV= Nierenvolumen; RNL (relative NL) =  $NL^3/\text{Körperlänge}$  oder  $NL^3/\text{Körpergewicht}$  oder  $NL^3/\text{Körperoberfläche}$ ; RG= Reifgeborene

### **2.3 Einfluss der fetalen Programmierung auf die Nierenfunktion**

Im Jahr 1989 stellten Barker et al. die Hypothese auf, dass ein geringes Geburtsgewicht als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen werden kann und erhärteten damit das Konzept der „fetalen Programmierung“ (Barker et al. 1989). Darunter versteht man Prozesse, durch welche intrauterine Gegebenheiten den Organismus im späteren Leben empfindlicher gegenüber Erkrankungen machen (Dotsch et al. 2012). In den vergangenen Jahren fanden sich zahlreiche Belege dafür, dass prä- und perinatale Einflussfaktoren Auswirkungen auf die Gesundheit im Erwachsenenalter haben. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass eine gestörte Nierenentwicklung in der Fetal- oder Perinatalperiode im späteren Leben ein gesteigertes Risiko für Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, chronisches Nierenversagen und koronare Herzerkrankung birgt (Drukker und Guignard 2002, Schreuder et al. 2006). Wie viele Organe des menschlichen Körpers durchläuft die Niere während der intrauterinen Entwicklung eine kritische Phase. So endet die Nephronbildung bereits intrauterin in der 34.-36. Schwangerschaftswoche, sodass nach diesem Zeitraum keine erneute Bildung von Nephronen stattfindet (Hinchliffe et al. 1992). Die Nephrogenese kann zum einen durch ein intrauterin generell reduziertes Organwachstum aufgrund einer verminderten maternalen Nährstoffzufuhr oder einer Plazentainsuffizienz, zum anderen durch eine verminderte renale Perfusion, beeinträchtigt werden (Barker et al. 2006). Mackenzie und Brenner fanden heraus, dass die Nephronanzahl bei Menschen mit einem geringen Geburtsgewicht vermindert ist (Mackenzie und Brenner 1995). Histomorphometrische Untersuchungen bei Neugeborenen, die innerhalb der ersten zwei Lebenswochen verstarben, konnten dies bestätigen. Dabei wurden in den Nieren neugeborener Kinder mit einem Gewicht < 2500g zur Geburt 20% weniger Nephrone nachgewiesen als bei Neugeborenen mit einem Gewicht > 2500g (Manalich et al. 2000). Auch bei Erwachsenen mit primärer Hypertonie fanden Keller et al. mit durchschnittlich etwa 702.000 Nephronen weniger Nephrone als bei jenen ohne Hypertonie mit im Mittel 1.429.000 Nephronen (Keller et al. 2003). Es wird diskutiert, dass die verminderte Nephronanzahl bei Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht zu einer kompensatorischen Hyperperfusion und Hyperfiltration in den verbleibenden Nephronen führt. Als Folge der Hyperfiltration

findet man eine Mikroalbuminurie, welche als frühzeitiger Marker einer Hypertonie sowie von Nierenerkrankungen bekannt ist. Aufgrund der mit den oben genannten Vorgängen verbundenen chronischen Überanspruchung der Glomerula wird die Ausbildung einer Glomerulosklerose gefördert, welche wiederum den Nephronverlust beschleunigt. Daraus resultiert eine zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion mit einer systemischen Hypertonie, welche ihrerseits die renale Hyperfiltration und die Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz begünstigt (Brenner und Chertow 1994, Luyckx und Brenner 2005, Rostand 2003). Diese Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass chronische Erkrankungen wie die arterielle Hypertonie ihren Ursprung bereits intrauterin haben können. Aus diesem Grund ist vor allem die perinatale Diagnostik von strukturellen und funktionellen Veränderungen der Nieren von großer Bedeutung.

## **2.4 Renale Diagnostik beim Neugeborenen**

### **2.4.1 Bildgebende Verfahren**

Heutzutage ist die **Sonographie** die Methode der Wahl zur Untersuchung der Nieren und des harnableitenden Systems bei Neugeborenen (Swischuk 2003). Man kann durch die Nierensonographie Informationen über die Nierenstruktur und Nierengröße erhalten. Die Nierengröße kann als Surrogatmarker für die Nephronzahl und indirekt als Marker des Nierenwachstums angesehen werden (Drougia et al. 2009). Ob speziell das Nierenvolumen ein Indikator für die Anzahl der Nephrone ist, ist allerdings unklar (Kent et al. 2009). Zudem kann man mittels Doppler- und Duplexsonographie der Arteriae renales die renale Perfusion darstellen und analysieren. Aus den verschiedenen Phasen einer Pulswelle werden die maximale systolische ( $V_{sys}$ ) sowie die enddiastolische Flussgeschwindigkeit ( $V_{dia}$ ) und aus dem Flächenintegral die mittlere Flussgeschwindigkeit ( $V_{mean}$ ) ermittelt. Sowohl der Pulsatilitätsindex  $PI = (V_{sys} - V_{dia}) / V_{mean}$  als auch der Resistance-Index  $RI = (V_{sys} - V_{dia}) / V_{sys}$  dienen der Beschreibung der Pulstilität des Blutströmungsprofils als Maß für den Gefäßwiderstand im nachgeschalteten Gefäßbet (Hanlo et al. 1995, Robel-Tillig 2009a)

Die Vorteile der Nierensonographie gegenüber anderen bildgebenden Verfahren liegen in ihrem nichtinvasiven Charakter, der Möglichkeit zurbettseitigen Anwendung, dem Fehlen von diuretischen Kontrastmitteleffekten, der Unabhängigkeit von der Organfunktion, dem Nichtgebrauch von ionisierender Strahlung sowie der Vielseitigkeit der Untersuchungsebenen (Schlesinger et al. 1987, Jelen 1993). Nachteilig ist allerdings die Untersucherabhängigkeit, wie Sargent et al. zeigten (Sargent et al. 1997). Außerdem sollte man immer berücksichtigen, dass es eine Reihe an nicht-beeinflussbaren Faktoren gibt, welche die Beurteilung des Sonographiebefundes beeinträchtigen können. Dies sind beispielsweise ein Überlagerung der Nieren durch Darmgase, der Hydratationszustand des Kindes, Lageanomalien, Wirbelsäulendeformitäten sowie Wunden oder Narben (Zerin und Blane 1994). Auch die Patientenposition spielt eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der Nierengröße. Eine Untersuchung von Michel et al. ergab signifikant größere Nierenlängen in Rückenlage im Vergleich mit Messungen in der Bauchlage. Aus diesem Grund sollte bei Verlaufsuntersuchungen immer die gleiche Patientenposition eingehalten werden (Michel et al. 2004).

Ein weiteres bildgebendes Verfahren, mit dem sich auch die Nierenfunktion beurteilen lässt, ist die **Nierenszintigraphie**, bei der zwischen zwei Verfahren gewählt werden kann. Zum einen kann der radioaktive Tracer  $^{99m}\text{Tc}$  mit Dimercaptobernsteinsäure (DMSA) zur statischen Szintigraphie, zum anderen mit Diethylentriaminpentaacetat beziehungsweise 3- Mercaptoacetyltriglyzin (MAG3) zur dynamischen Szintigraphie markiert werden (Gordon und Riccabona 2003). Bei der statischen Untersuchung können sowohl die Nierenfunktion als auch Parenchymdefekte untersucht werden. Von den dynamischen Verfahren findet in der Pädiatrie vor allem die MAG3- Szintigraphie Anwendung. Mit ihr kann die renale Perfusion, der Transport des Tracers durch das Nierenparenchym sowie dessen Abfluss über das harnableitende System beurteilt werden (Schaefer 2007).

Nachteil dieser Untersuchung sind jedoch die Belastung des Körpers mit radioaktiven Tracern, der zeitliche Aufwand der Untersuchung und die Notwendigkeit des Transportes der Frühgeborenen von einer neonatologischen Station in eine nuklearmedizinische Einrichtung.

Für die **intravenöse Pyelographie** gibt es bei Neugeborenen derzeit keine Indikation, da sie eine Nierenvenenthrombose oder Marknekrosen verursachen kann (de Bruyn und Gordon 2001). Nachdem ein Röntgenkontrastmittel intravenös

appliziert wurde, werden zur Darstellung der Kontrastmittelverteilung zu definierten Untersuchungszeitpunkten Röntgenaufnahmen der Nieren und des harnableitenden Systems aufgezeichnet.

Die **Miktionszysturethrographie** ist eine der wichtigsten radiologischen Methoden im Bereich der pädiatrischen Urologie. Mittels eines Katheters oder einer Blasenpunktion wird ein Röntgenkontrastmittel in die Blase injiziert und dessen Abfluss unter Miktion mithilfe von Röntgendurchleuchtung beurteilt. Wichtige Indikationen dieser Untersuchung sind die Beurteilung eines vesikoureteralen Refluxes, der Blasenbinnenstruktur und der Urethra zur Detektion möglicherweise vorhandener Urethralklappen (Al-Imam et al. 2008).

Die **Magnetresonanztomographie** ist ein Verfahren, welches eine detaillierte Abbildung der Nierenstruktur und eine funktionelle Abbildung nach Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel ermöglicht (Kitchens und Herndon 2009). Vorteil dieser Methode ist eine hohe Weichteilgewebeauflösung, das Fehlen von ionisierender Strahlung sowie eine einzeitige Untersuchung der Nierenmorphologie und -funktion. Zudem kommt es durch Gadolinium seltener zu Kontrastmittelreaktionen als nach Gabe von ionisierenden Kontrastmitteln (Algin 2011). Nachteil dieser Methode ist die erforderliche Immobilisierung des Kindes, sodass oftmals eine Narkose notwendig wird.

#### **2.4.2 Biochemische Untersuchungen**

Das **Kreatinin**, welches im Muskelstoffwechsel aus Kreatin und Phosphokreatin entsteht und passiv in die Blutbahn diffundiert, wird in der reifen Niere vollständig glomerulär filtriert und nur in geringen Mengen tubulär sezerniert (Nasrallah et al. 2010). Aus diesem Grund kann es als Marker für die glomeruläre Filtrationsleistung der Niere angesehen werden. Der Serumkreatininspiegel ist jedoch von verschiedenen Faktoren abhängig. Dazu gehören unter anderem das Alter, das Geschlecht, die körperliche Aktivität sowie die Muskelmasse des Patienten.

Da die Serumkreatininspiegel vor allem unmittelbar postnatal eher mütterliche Werte reflektieren, hat ein einmalig gemessener Wert bei Neugeborenen nur eine geringe Aussagekraft bezüglich der Nierenfunktion (Thayyil et al. 2008). Im Verlauf der ersten Lebenswoche stabilisiert sich das Serumkreatinin bei reifen Neugeborenen etwa bei 0,4 mg/dl. Bei Frühgeborenen können in den ersten 3 bis 4 Lebenswochen

erhebliche Schwankungen der Serumkonzentrationen auftreten, welche auf die verminderte glomeruläre Filtration und die noch erhöhte tubuläre Resorption aufgrund der Unreife der Tubuli zurückzuführen sind (Auron und Mhanna 2006). Um eine Aussage bezüglich der Nierenfunktion treffen zu können, sind daher Verlaufskontrollen erforderlich (Gallini et al. 2000).

Neben Kreatinin ist die **Harnstoffkonzentration** im Blut ein wichtiger Marker der Filtrationsleistung der Niere.

Harnstoff entsteht im Harnstoffzyklus der Leber als Metabolit stickstoffhaltiger Substanzen. In der Niere wird der Harnstoff glomerulär filtriert und tubulär reabsorbiert. Als Clearancemarker eignet sich dieser im Gegensatz zum Kreatinin daher nicht so gut. Außerdem wird die Harnstoffkonzentration im Blut von einer Reihe extrarenaler Faktoren wie Proteinzufuhr, Kataboliesituation des Körpers, Leberfunktionsstörungen, Gabe von Medikamenten (Steroide, Tetrazykline) und Harnwegsobstruktionen beeinflusst (Baum et al. 1975).

Die Bestimmung der **glomerulären Filtrationsrate** ist das am häufigsten verwendete Verfahren zur Beurteilung der Nierenfunktion. Die glomeruläre Filtrationsrate entspricht in etwa der Kreatinin-Clearance, welche das von Kreatinin befreite Blutplasma pro Zeiteinheit darstellt. Da es bei Neugeborenen schwierig ist, einen 24-Stunden-Sammelurin zu erfassen, kann man mithilfe folgender Formeln die GFR abschätzen (Brion et al. 1986):

frühgeborene Kinder:

$$\text{GFR}[\text{ml/min/1,73m}^2] = 0,33 \times \text{Körperlänge}[\text{cm}] / \text{Serum-Kreatinin}[\text{mg/dl}]$$

reifgeborene Kinder:

$$\text{GFR}[\text{ml/min/1,73m}^2] = 0,45 \times \text{Körperlänge}[\text{cm}] / \text{Serum-Kreatinin}[\text{mg/dl}].$$

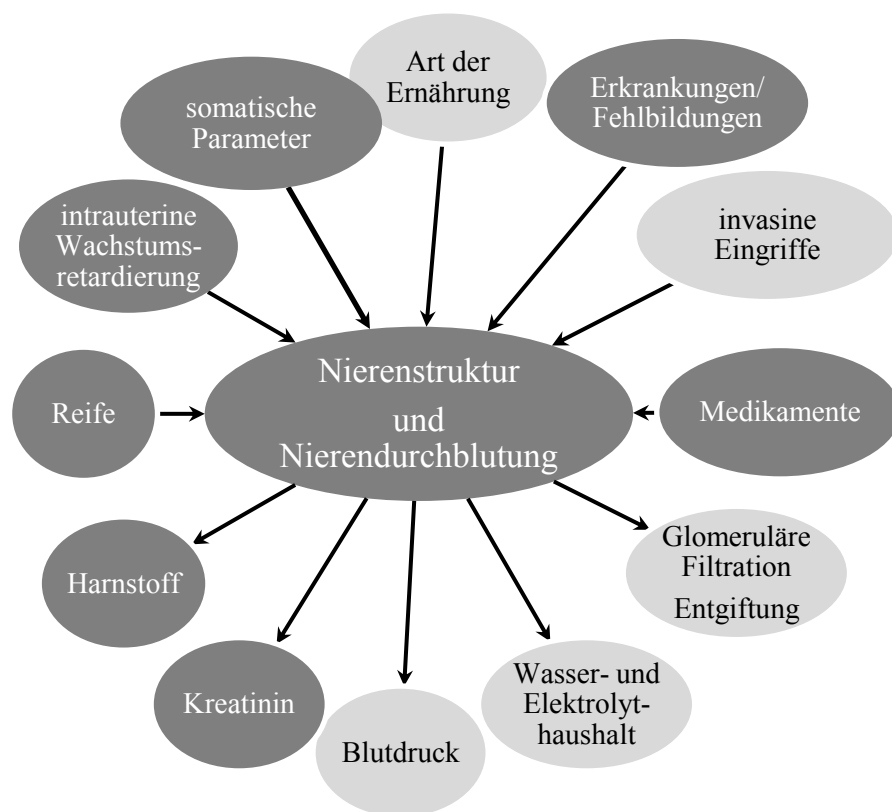
Der Nachteil dieser Methode ist, dass Kreatinin zu einem geringen Anteil auch tubulär sezerniert wird, woraus eine falsch hohe Schätzung der GFR erfolgen kann. Besser als Kreatinin eignet sich daher zur Bestimmung der GFR das Inulin, da es neben der glomerulären Filtration weder tubulär sezerniert noch resorbiert wird. Allerdings ist Inulin ein synthetisches Produkt und muss intravenös appliziert werden, weshalb es in der Routine nicht angewendet wird.



### 3 Ziele und Fragestellungen

Bei Neugeborenen, die auf einer neonatologischen Intensivstation betreut werden, ist die Nierenfunktion oftmals beeinträchtigt.

Dies betrifft vor allem Frühgeborene und Kinder mit intrauteriner Wachstumsretardierung, da diese unmittelbar postnatal einer Reihe von Risikofaktoren ausgesetzt sind, die einen negativen Einfluss auf die Nierenentwicklung haben können. Dazu gehören unter anderem die in Abbildung 1 dargestellten Einflussfaktoren. Die Niere wiederum hat einen Einfluss auf viele wichtige Vorgänge im menschlichen Organismus (siehe Abbildung 1).



Legende: ● in Studie untersucht ○ in Studie nicht untersucht

Abbildung 1: Einflussfaktoren auf die Nierenstruktur und -durchblutung und davon abhängige „Körperparameter“ (Die Abbildung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.)

Aus diesem Grund ist es wichtig, die Nierenmorphologie und Nierendurchblutung bei Frühgeborenen und/oder hypotrophen Neugeborenen, vorallem während der ersten Lebenswochen postnatal zu überwachen.

Für die vorliegende Arbeit ergeben sich daher folgende Fragstellungen:

1. Gibt es in den ersten Lebenswochen Unterschiede der sonographisch erfassbaren Nierenparameter bei Neugeborenen mit unterschiedlichem Gestationsalter zur Geburt?
2. Bestehen in den ersten Lebenswochen Zusammenhänge zwischen sonographisch erfassbaren Nierenparametern und dem Gestationsalter sowie somatischen Größen des Neugeborenen?
3. Beeinflussen die neonatale Morbidität und die Art der neonatologischen Intensivtherapie die sonographisch erfassbaren Nierenparameter in den ersten Lebenswochen?
4. Gibt es einen Zusammenhang der Nierenretentionsparameter mit den sonographisch erhobenen morphologischen Nierenparametern?

## 4 Patienten und Methoden

### 4.1 Patienten

#### 4.1.1 Charakterisierung des gesamten Patientenkollektivs zur Geburt

In die Studie wurden von August 2009 bis Oktober 2010 insgesamt 62 Kinder mit einem Reifealter von 27 bis 41 Schwangerschaftswochen [SSW] eingeschlossen. Der Mittelwert des Gestationsalters des Gesamtkollektivs zur Geburt betrug  $33,8 \pm 3,2$  SSW, der Median 34 SSW. In Tabelle 4 ist die Verteilung des Reifealters zur Geburt in Abhängigkeit vom Geschlecht wiedergegeben.

Tabelle 4: Geschlechterverteilung in Abhängigkeit des Gestationsalters zur Geburt

Reifealter [SSW]	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
weiblich (n= 33)	1	3			1	3	2	6	6	8	2				1
männlich (n= 29)		2	1	1	4	1	4	6	2	1		3	3	1	
gesamt (n= 62)	1	5	1	1	5	4	6	12	8	9	2	3	3	1	1

33 Kinder (53,2%) waren weiblich und 29 Kinder (46,8%) männlich.

Bei insgesamt 54 Neugeborenen (89,1%) lag eine Frühgeburtlichkeit vor, zehn Kinder (16,1%) waren von einer intrauterinen Wachstumsretardierung betroffen.

Zum einen wurden in der vorliegenden Arbeit die erhobenen sonomorphologischen und dopplersonographischen Nierenparameter Neugeborener in Abhängigkeit der Reife zur Geburt untersucht. Zum anderen wurden die Messparameter der zehn wachstumsretardierten Kinder, von denen sieben ebenfalls zu früh geboren waren, ausgewertet.

Es gab keine festgelegten absoluten Ausschlusskriterien, sodass prinzipiell alle Kinder in die Studie eingeschlossen werden konnten, die postnatal auf der neonatologischen Intensivstation behandelt werden mussten. Vor jeder Untersuchung wurde jedoch abgewogen, ob diese mit dem aktuellen Gesundheitszustand des Kindes zu vereinbaren ist.

### Somatische Parameter

Das durchschnittliche Körpergewicht im gesamten Patientenkollektiv zur Geburt betrug  $2014 \pm 744$  g. In Abbildung 2 ist das mittlere Körpergewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter dargestellt. Die durchschnittliche Körperlänge ergab  $43 \pm 5$  cm, der Durchschnitt des Kopfumfanges  $30,5 \pm 3,2$  cm und der Mittelwert des Brustumfanges zur Geburt  $28,5 \pm 3,1$  cm. Die Berechnung der Körperoberfläche erreichte durchschnittliche Werte von  $0,15 \pm 0,04$  m<sup>2</sup>.

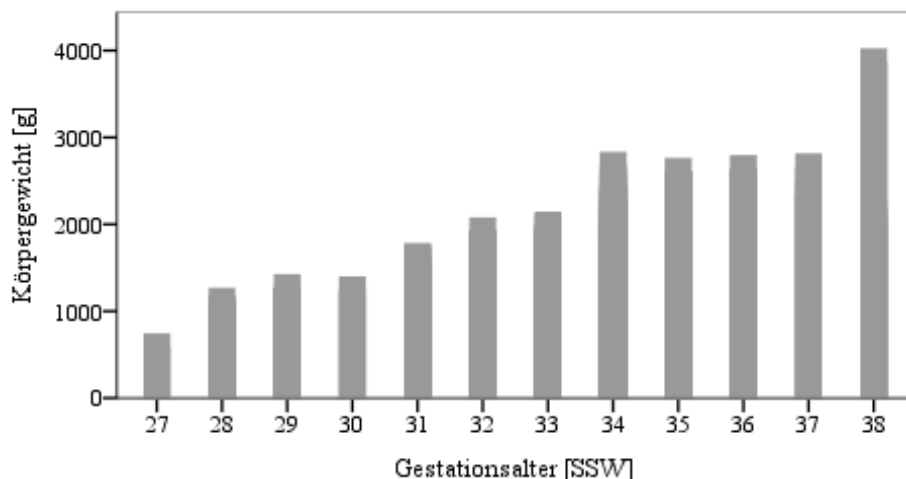


Abbildung 2: Körpergewicht (Mittelwert) in Abhängigkeit vom Reifealter zur Geburt

### Herz-Kreislauf-Parameter

Um die unmittelbare postnatale Anpassung zu beurteilen, wurden im Kreißsaal oder nach Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation die in Tabelle 5 aufgeführten Parameter erfasst.

Tabelle 5: Mittelwert und Standardabweichung der Herz-Kreislauf-Parameter und des APGAR-Scores im Gesamtkollektiv zur Geburt

erhobener Parameter	n	$\bar{x} \pm SD$	$x_{min}$	$x_{max}$
systolischer Blutdruck [mmHg]	60	$61 \pm 9$	43	85
diastolischer Blutdruck [mmHg]	60	$31 \pm 6$	19	47
arterieller Mitteldruck [mmHg]	60	$40 \pm 7$	22	57
Herzfrequenz [1/min]	62	$151 \pm 18$	116	200
Atemfrequenz [1/min]	54	$54 \pm 12$	30	80
Körpertemperatur [°C]	62	$36,8 \pm 0,5$	35,7	38,1
Sauerstoffsättigung [%]	60	$95 \pm 5$	75	100
Nabelarterien-pH	59	$7,29 \pm 0,8$	7,04	7,46
Nabelvenen-pH	54	$7,34 \pm 0,8$	7,07	7,47
APGAR nach 1. Minute	62	$7 \pm 2$	1	10
APGAR nach 5 Minuten	62	$8 \pm 1$	5	10
APGAR nach 10 Minuten	62	$9 \pm 1$	5	10

Die somatischen Parameter des Gesamtkollektivs im Verlauf der Untersuchungen U1 – U4 sind in Tabelle 35 aufgeführt.

#### 4.1.2 Subgruppencharakterisierung

Damit die Entwicklung der Nierenparameter differenzierter betrachtet werden konnte, wurde das Patientenkollektiv in Abhängigkeit vom Reifealter bei der Geburt in Subgruppen unterteilt. Der Einteilung wurden angefangene Schwangerschaftswochen zugrunde gelegt.

##### Subgruppen 27.-33. SSW und 34.-36. SSW

Für die ersten 42 Lebenstage (U1-U6) erfolgte eine Unterteilung in die Subgruppen 27.-33.SSW (n= 23) und 34.-38. SSW (n= 34). So konnten Kinder mit noch nicht abgeschlossener Nierenentwicklung mit Neugeborenen, bei denen die Nephronbildung in der Regel weitgehend abgeschlossen sein sollte, verglichen werden. Da nur 5 Kinder ein Gestationsalter > 38. SSW zur Geburt aufwiesen, wurde hier keine weitere Subgruppe gebildet.

Die somatischen Parameter und Herz-Kreislauf-Parameter dieser beiden Teilgruppen zur Geburt mit Ergebnissen des Mittelwertvergleichs mittels Mann-Whitney-U-Test sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 aufgeführt.

In Tabelle 36 des Anhangs sind die somatischen Parameter der beiden Subgruppen im Verlauf der Untersuchungen U1-U6 wiedergegeben.

Tabelle 6: Reife und somatische Parameter in den Subgruppen zur Geburt mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests; („\*,““ p<0,05)

	<b>27-33 SSW</b>		<b>34-38 SSW</b>		p-Wert
	<b>x ± SD</b>	<b>n</b>	<b>x± SD</b>	<b>n</b>	
Gestationsalter [SSW]	30,6 ± 2,1 (x= 31)		35,2 ± 1,3 (x= 35)		
Körperlänge [cm]	39 ± 4	23	45 ± 3	34	<0,001*
Körpergewicht [g]	1381 ± 40	23	2224 ± 395	34	<0,001*
Kopfumfang [cm]	27,6 ± 2,6	23	31,9 ± 1,6	34	<0,001*
Brustumfang [cm]	25,0 ± 1,9	8	29,3 ± 2,2	26	<0,001*
Körperoberfläche [m²]	0,12 ± 0,02	23	0,17 ± 0,02	34	<0,001*

Tabelle 7: Herz-Kreislaufparameter und APGAR-Score in den Subgruppen zur Geburt mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests; („\*“ p<0,05)

	<b>27.-33. SSW</b>		<b>34.-38. SSW</b>		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n	
Systolischer Blutdruck [mmHg]	<b>58 ± 8</b>	<b>23</b>	<b>64 ± 8</b>	<b>33</b>	<b>0,004*</b>
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	<b>28 ± 6</b>	<b>23</b>	<b>32 ± 6</b>	<b>33</b>	<b>0,021*</b>
arterieller Mitteldruck [mmHg]	<b>37 ± 6</b>	<b>23</b>	<b>42 ± 7</b>	<b>33</b>	<b>0,004*</b>
Herzfrequenz [1/min]	<b>162 ± 18</b>	<b>23</b>	<b>147 ± 15</b>	<b>34</b>	<b>0,001*</b>
Atemfrequenz [1/min]	52 ± 14	21	57 ± 10	31	0,098
Körpertemperatur [°C]	36,7 ± 0,5	23	36,8 ± 0,5	34	0,414
Sauerstoffsättigung [%]	<b>92 ± 6</b>	<b>22</b>	<b>97 ± 3</b>	<b>33</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Nabelarterien-pH	7,31 ± 0,06	20	7,29 ± 0,09	34	0,356
Nabelvenen-pH	7,33 ± 0,07	22	7,34 ± 0,08	30	0,725
APGAR nach 1. Minute	<b>7 ± 2</b>	<b>23</b>	<b>8 ± 2</b>	<b>34</b>	<b>0,014*</b>
APGAR nach 5 Minuten	8 ± 1	23	8 ± 1	34	0,171
APGAR nach 10 Minuten	9 ± 1	23	9 ± 1	34	0,300

#### Subgruppen 27.-32. SSW, 33.-35. SSW und 36.-41. SSW

Damit speziell für die erste Lebenswoche (U1, U2) und am errechneten Termin (U7) eine detailliertere Analyse der reifeabhängigen Nierenmorphologie und -durchblutung durchgeführt werden konnte, erfolgte die Unterteilung in die Subgruppen 27.-32. SSW (n= 17), 33.-35. SSW (n= 26) und 36.-41. SSW (n= 19).

Die Charakterisierung der einzelnen Subgruppen durch die somatischen Parameter und die Herz-Kreislauf-Parameter zur Geburt findet sich in Tabelle 8 und Tabelle 9. Die Analyse bezüglich der Gruppenunterschiede erfolgte mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben.

Die Darstellung der somatischen Parameter in den 3 Subgruppen zu den Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U7 erfolgt in Tabelle 37 des Anhangs.

Tabelle 8: Reife und somatische Parameter in den Subgruppen zur Geburt mit Ergebnissen des Kruskal-Wallis-Tests; („\*“ p<0,05)

	<b>27.-32. SSW</b>		<b>33.-35. SSW</b>		<b>36.-41. SSW</b>		p-Wert
	x± SD	n	x ± SD	n	x ± SD	n	
Gestationsalter [SSW]	29,9 ± 1,9 x= 31	17	33,9 ± 0,8 x= 34	26	37,3 ± 1,6 x= 37	19	
Körperlänge [cm]	<b>38 ± 4</b>	<b>17</b>	<b>44 ± 3</b>	<b>26</b>	<b>48 ± 4</b>	<b>19</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Körpergewicht [g]	<b>1245 ± 382</b>	<b>17</b>	<b>2070 ± 292</b>	<b>26</b>	<b>2625 ± 819</b>	<b>19</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Kopfumfang [cm]	<b>26,8 ± 2,6</b>	<b>17</b>	<b>31,2 ± 1,3</b>	<b>26</b>	<b>33,1 ± 2,4</b>	<b>19</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Brustumfang [cm]	<b>24,6 ± 1,7</b>	<b>7</b>	<b>28,6 ± 1,4</b>	<b>16</b>	<b>30,3 ± 3,3</b>	<b>15</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Körperoberfläche [m²]	<b>0,11 ± 0,02</b>	<b>17</b>	<b>0,16 ± 0,01</b>	<b>26</b>	<b>0,19 ± 0,04</b>	<b>19</b>	<b>&lt;0,001*</b>

Tabelle 9: Herz-Kreislaufparameter und APGAR-Score in den Subgruppen zur Geburt mit Ergebnissen des Kruskal-Wallis-Tests; („\*\*“  $p < 0,05$ )

	27.-32. SSW		33.-35. SSW		36.-41. SSW		p-Wert
	$\bar{x} \pm SD$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm SD$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm SD$	<i>n</i>	
systolischer Blutdruck [mmHg]	57 ± 8	17	63 ± 9	26	65 ± 7	17	0,010*
diastolischer Blutdruck [mmHg]	28 ± 7	17	30 ± 5	26	34 ± 7	17	0,014*
arterieller Mitteldruck [mmHg]	37 ± 7	17	40 ± 6	26	44 ± 6	17	0,004*
Herzfrequenz [1/min]	159 ± 19	17	155 ± 18	26	140 ± 13	19	0,002*
Atemfrequenz [1/min]	48 ± 12	15	58 ± 11	25	55 ± 13	14	0,037*
Körpertemperatur [°C]	36,7 ± 0,6	17	36,9 ± 0,4	26	36,8 ± 0,6	19	0,243
Sauerstoffsättigung [%]	91 ± 7	16	96 ± 3	26	98 ± 2	18	<0,001*
Nabelarterien-pH	7,31 ± 0,06	15	7,32 ± 0,06	25	7,25 ± 0,09	19	0,008*
Nabelvenen-pH	7,32 ± 0,08	16	7,37 ± 0,04	23	7,29 ± 0,11	5	0,064
APGAR nach 1. Minute	6 ± 2	17	8 ± 2	25	8 ± 1	19	0,001*
APGAR nach 5 Minuten	8 ± 1	17	8 ± 2	25	9 ± 1	19	0,015*
APGAR nach 10 Minuten	9 ± 1	17	9 ± 1	25	9 ± 1	19	0,063

#### 4.1.3 Maternale Daten

Um bereits pränatal aufgetretene Einflussfaktoren auf die Nierenentwicklung beurteilen zu können, erfolgte nach der Geburt die Dokumentation wichtiger Daten zur Mutter und über den Verlauf der Schwangerschaft entweder durch ein persönliches Gespräch oder anhand der Patientenakte. Es wurden das Alter der Mutter, eine eventuelle Medikamenteneinnahme mit besonderer Beachtung potentiell nephrotoxischer Wirkstoffe, das Auftreten von Infektionserkrankungen oder eines Gestationsdiabetes sowie der Konsum von Nikotin, Alkohol oder Drogen während der Schwangerschaft erfragt. Ein weiteres Augenmerk lag auf der Erfragung (familar) bekannter Nierenerkrankungen.

Insgesamt konnten zu allen 62 Kindern mütterliche Daten erhoben werden, wobei sich unter den Müttern zwölf (19,4%) Zwillingsmütter befanden. Das mittlere Alter der Mütter zum Zeitpunkt der Entbindung betrug  $27,84 \pm 5,38$  Jahre (Streubreite 17 – 41 Jahre).

Insgesamt sieben (11,3%) Mütter litten während der Schwangerschaft unter dem Verdacht auf oder einer Manifestation einer Präeklampsie beziehungsweise eines HELLP-Syndroms.

Sechs Mütter erkrankten während der Schwangerschaft an einem Gestationsdiabetes, welcher entweder diätetisch (eine Mutter) oder mittels Insulintherapie (fünf Mütter) eingestellt wurde.

Zwölf Mütter (19,4%) gaben an, während der Schwangerschaft Nikotin konsumiert zu haben. Pro Tag wurden zwischen 2 und 20 ( $7,6 \pm 5,3$ ) Zigaretten geraucht. Eine Mutter konsumierte während der Schwangerschaft Cannabis und Crystal.

Bei zwölf Müttern trat während der Schwangerschaft eine vaginale Blutung auf.

Von einer vorzeitigen Wehentätigkeit waren 14 Schwangere (22,6%) betroffen, weshalb bei zehn von ihnen eine Lungenreifeinduktion durchgeführt wurde.

13 der werdenden Mütter (21%) erkrankten innerhalb der Schwangerschaft an einer Infektion. Es traten vor allem Infektionen des Genitaltraktes, gastrointestinale Infekte und Harnwegsinfektionen auf. Eine Mutter erkrankte bereits vor der Schwangerschaft an einem malignen Melanom, musste während der Schwangerschaft aufgrund von Hirnmetastasen operiert sowie wegen konsekutiver zerebraler Anfälle mit Levetiracetam („Keppra“) therapiert werden.

## **4.2 Methoden**

### **4.2.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine longitudinale monozentrische prospektive Studie, bei der in den ersten 42 Lebenstagen in kurzen Zeitintervallen nierensonographische Untersuchungen an Früh- und Reifgeborenen durchgeführt sowie Reife- und Wachstumsparameter, Daten zur neonatalen Intensivtherapie und Morbidität erfasst wurden.

Die Genehmigung zur Durchführung der Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Nr: 2603-07/09).

Die Eltern der Neugeborenen wurden durch die Ärzte der neonatologischen Intensivstation über die Untersuchungen aufgeklärt und erklärten schriftlich ihre Zustimmung zur Studienteilnahme.



#### 4.2.2 Nierensonographie

##### Untersuchungszeitpunkte

Bei den Neugeborenen wurde im Rahmen des klinisch indizierten bettseitigen Monitorings zu definierten Untersuchungszeitpunkten eine Sonographie beider Nieren und eine Dopplersonographie der Arteriae renales sowie des Truncus coeliacus vorgenommen. Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die Untersuchungszeitpunkte sowie der im Folgenden verwendeten Abkürzungen für die Untersuchungen und der Anzahl der jeweils untersuchten Kinder. Als Grundlage für die Definition des postnatalen Alters wurde der Geburtszeitpunkt in gerundeten Stunden genommen. Beispielsweise endete der erste Lebenstag genau 24 Stunden nach der Geburt.

Tabelle 10: Untersuchungszeitpunkte

Untersuchungszeitraum	Abkürzung	Anzahl der Kinder
1. - 3. Lebenstag	U1	59
4. - 6. Lebenstag	U2	41
7. - 10. Lebenstag	U3	34
15. - 21. Lebenstag	U4	24
22. - 28. Lebenstag	U5	18
29. - 42. Lebenstag	U6	13
errechneter Entbindungstermin (ET) (bzw. korrigiertes Alter > 36. SSW)	U7	44

Zusätzlich zu den hier aufgeführten Untersuchungen konnten bei 7 Kindern zwischen dem 43.-84. Lebenstag sonographische Erhebungen der Nierenparameter durchgeführt werden. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurden die Daten dieser Untersuchungen nur dann in die Auswertung eingeschlossen, wenn der Untersuchungszeitraum dem errechneten Entbindungstermin entsprach. Da aufgrund der im Folgenden aufgeführten Faktoren nicht alle in die Studie aufgenommenen Kinder zum errechneten Entbindungstermin stationär auf der neonatologischen Intensivstation behandelt werden mussten, wurde der Untersuchungszeitpunkt U7 mit einem korrigierten Alter > 36 Schwangerschaftswochen definiert. Daher wurden, vor allem bei Kindern mit einem Reifealter der 36.-41. SSW zur Geburt, zum Untersuchungszeitpunkt 7 vereinzelt Messwerte der U1 analysiert.

Die Anzahl der zu den einzelnen Untersuchungspunkten einbezogenen Kinder variierte aus folgenden Gründen: kritischer Gesundheitszustand des Kindes,

organisatorische Schwierigkeiten, Verlegung in andere Krankenhäuser, Entlassung aus der stationären Betreuung.

#### Ablauf der Sonographieuntersuchungen

Die sonographischen Messungen zu den oben genannten Untersuchungszeitpunkten (siehe Tabelle 10) erfolgten in Rückenlage von lateral. Die Untersuchungen wurden durch die Ärzte der Station Neonatologie II, Station 5 sowie Station 9 der Universitätskinderklinik Jena durchgeführt. Um die Untersuchungsbelastung für die Kinder so gering wie möglich zu halten, wurde die Dauer einer Untersuchung auf 15 Minuten begrenzt. Nachteil dieser Begrenzung war jedoch, dass vor allem bei unruhigen Kindern nicht immer alle geforderten Nierenparameter gemessen werden konnten.

#### Geräte

Die sonographischen Messungen erfolgten auf der Station Neonatologie II mit dem EnVisor C-Gerät der Firma Philips.

Auf den Stationen 5 beziehungsweise 9 wurden die Sonographiestudien mit dem Ultraschallgerät Sonos 4500 der Firma Philips durchgeführt. Es wurden sowohl Linear- als auch Sektorschallköpfe verwendet.

#### Erhobene sonographische Parameter

Sonographisch wurden zu jedem Messzeitpunkt die folgenden **morphologischen Parameter** beider Nieren erhoben:

- im Längsschnitt Nierenlänge und -breite ( $\equiv$  Nierenbreite 1, siehe Abbildung 3)
- im Querschnitt Nierentiefe (ap-Durchmesser) und -breite ( $\equiv$  Nierenbreite 2, siehe Abbildung 4)

Die Darstellung erfolgte auf Höhe des Nierenhilus.

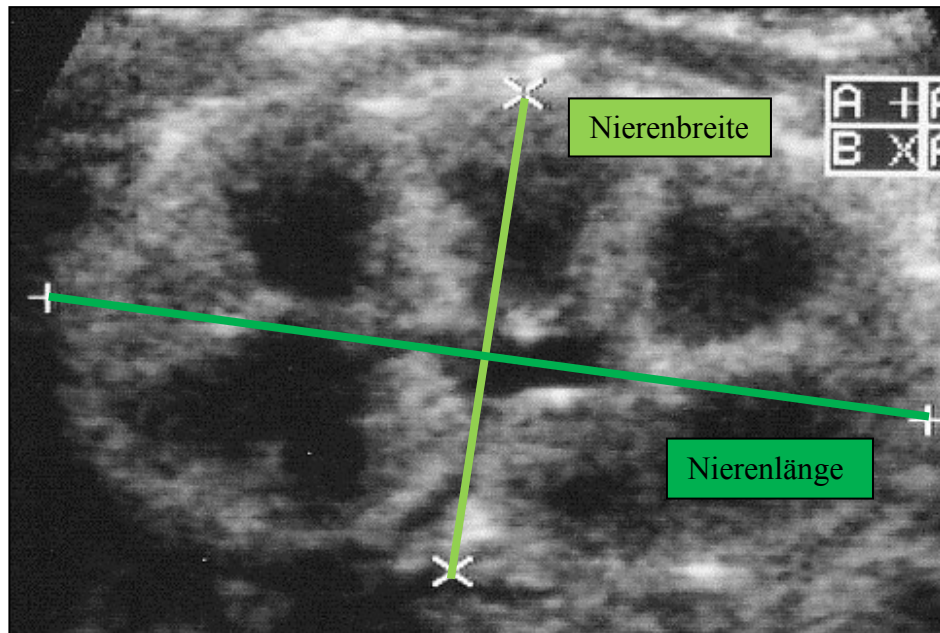


Abbildung 3: Gemessene Nierenparameter im Längsschnitt  
(Bild aus eigener Studie)

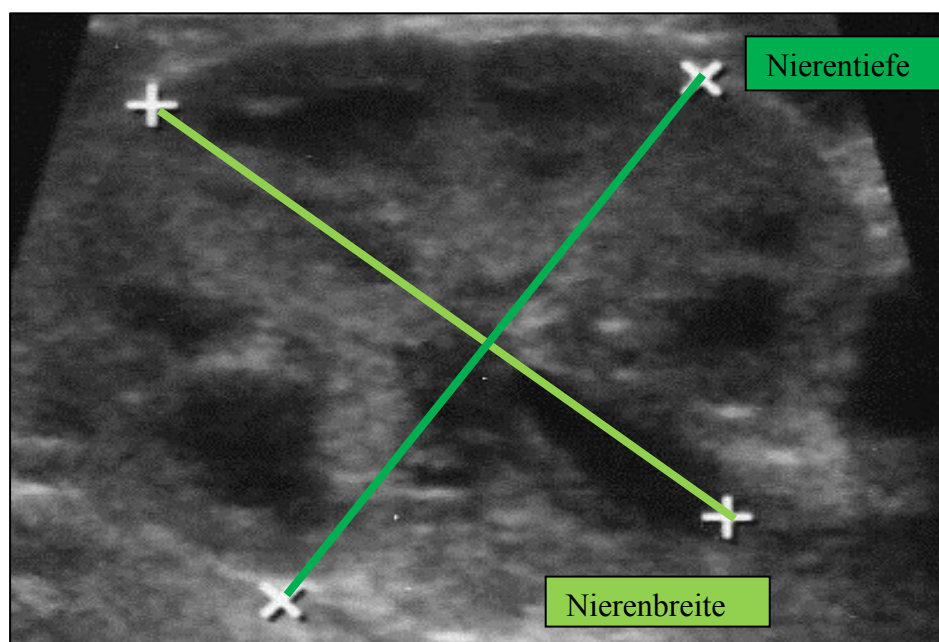


Abbildung 4: Gemessene Nierenparameter im Querschnitt  
(Bild aus eigener Studie)

Aus den gemessenen morphologischen Parametern wurden folgende Parameter berechnet:

- Nierenvolumen [cm<sup>3</sup>] =  $0,523 \times \text{Nierenlänge} \times \text{Nierenbreite} \times \text{Nierentiefe}$   
(Huang et al. 2007)
- Nierenvolumen gesamt [cm<sup>3</sup>] = Nierenvolumen links + Nierenvolumen rechts
- Nierenlänge gesamt [mm] = Nierenlänge links + Nierenlänge rechts

Mittels **dopplersonographischer Messungen** wurden zu jedem Messzeitpunkt in den Nierenarterien beidseits und dem Truncus coeliacus folgende Flussparameter erhoben:

- maximale systolische Flussgeschwindigkeit ( $V_{\text{sys}}$ ) [cm/s]
- maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit ( $V_{\text{dia}}$ ) [cm/s]
- mittlere Flussgeschwindigkeit ( $V_{\text{mean}}$ ) [cm/s]
- Pulsatilitätsindex ( $PI = V_{\text{sys}} - V_{\text{dia}} / V_{\text{mean}}$ )
- Resistenzindex ( $RI = V_{\text{sys}} - V_{\text{dia}} / V_{\text{sys}}$ )

#### 4.2.3 Erhobene neonatale Daten

##### Daten zur Geburt

Von den Neugeborenen wurden zur Geburt folgende Parameter dokumentiert (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Zur Geburt erhobene Daten

	Parameter
Reifeparameter	- Geburtsdatum, - Geburtszeit, - errechneter Entbindungstermin, - Gestationsalter <sup>#</sup>
Somatische Parameter	- Körpergewicht [g], - Körperlänge [cm], - Brustumfang [cm], - Kopfumfang [cm]
Geburtsmodus	Spontangeburt mit oder ohne Vakuumextraktion/Zange, Sectio caesarea
Herz-Kreislauf-Parameter	jeweils erstgemessen: - Blutdruck (systolisch, diastolisch, mittel) [mmHg] - Herzfrequenz [1/min] - Atemfrequenz [1/min] - Sauerstoffsättigung [%] - Nabelvenen-pH - Nabelarterien-pH
APGAR-Wert nach 1, 5 und 10 min	
Zwilling oder Einling	

<sup>#</sup>Definition Gestationsalter in Studie:  
(d= Tag)      SSW +  $\leq 3$  d → auf SSW abgerundet  
                 SSW + 4 d → SSW Komma 5  
                 SSW +  $\geq 5$  d → auf SSW aufgerundet

Mithilfe folgender Formel wurde der Standard Deviation Score (SDS), welcher die Anzahl der Standardabweichungen eines Untersuchungswertes vom Mittelwert angibt, des altersbezogenen Geburtsgewichtes jedes Kindes berechnet und nach Tabelle 12 definiert (Kramer et al. 2001):

$$\text{SDS} = \frac{(\text{Geburtsgewicht} - \text{Mittelwert der Kontrollgruppe})}{\text{Standardabweichung der Kontrollgruppe}}$$

Tabelle 12: Einteilung der Trophik

SDS-Wert	Definition der Trophik
< -3,0	< 3. Perzentile ( <b>hypotroph</b> )
< -2,0	< 10. Perzentile ( <b>hypotroph</b> )
-2,0 bis 2,0	10. – 90. Perzentile ( <b>eutroph</b> )
> 2,0	> 90. Perzentile ( <b>hypertroph</b> )
> 3,0	> 97. Perzentile ( <b>hypertroph</b> )

#### Daten zur neonatalen Morbidität und stationären Behandlung

Weiterhin wurden die in Tabelle 13 aufgeführten Daten der neonatalen Morbidität sowie der stationären neonatologischen Behandlung erfasst.

Tabelle 13: Parameter der neonatalen Morbidität und stationären Behandlung

	Erläuterung; Gruppeneinteilung
Atemwegskomplikationen	<i>Gruppe 1: keine Komplikation</i> <i>Gruppe 2: leichte Komplikationen</i> - Atemnotsyndrom (ANS) I-II°, - Pneumonie, - Wet-Lung-Disease, - Sauerstoffsupplementation <24h, - CPAP-Therapie <24h, - keine Beatmungstherapie <i>Gruppe 3: schwere Komplikationen</i> - ANS III-IV°, - Sauerstoffsupplementation >24h, - CPAP-Therapie > 24h, - Beatmungstherapie
initiale Sauerstoffapplikation	<i>Gruppe 1: keine Gabe</i> <i>Gruppe 2: Gabe &lt; als 12 h [Angabe als 0,5 d],</i> <i>Gruppe 3: Gabe &gt; 12 h [Angabe in d]</i>
Beatmungstherapie	<i>Gruppe 1: keine Beatmungstherapie</i> <i>Gruppe 2: Beatmung &lt;12 h [Angabe als 0,5 d],</i> <i>Gruppe 3: Beatmung &gt; 12 h [Angabe in d]</i>
Infektionen	<i>Gruppe 1: keine Infektion</i> <i>Gruppe 2: vermutete bzw. gesicherte Infektion</i> <i>Gruppe 3: Sepsis</i>
Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)	Klassifikation nach Papile anhand cerebraler Sonographien (Papile et al. 1978)
Retinopathia praematurorum	Einteilung nach ICROP (2005)
Harntransportstörungen	Klassifikation nach der Society of Fetal Urology (Fernbach et al. 1993)
Operationen	
Dauer bis zum Erreichen des Geburtsgewichtes	Angabe in [d]
Phototherapie	

#### 4.2.4 Zusätzlich erhobene Daten

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden neben den sonographischen Daten die aktuellen somatischen Parameter, die Ernährungs- und Infusionsbilanzierung, die aktuelle Medikation unter Beachtung vor allem potentiell nephrotoxischer Medikamente, Herz-Kreislauf-Parameter sowie Beatmungs- und Lagerungsbedingungen erfasst. Zudem erfolgte die Dokumentation von biochemischen Parametern.

##### Somatische Parameter

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden aus der Patientenakte die somatischen Parameter entnommen. Diese beinhalteten:

- Körperlänge [cm]
- Körpergewicht [cm]
- Kopfumfang [cm]

Aus den gemessenen somatischen Parametern wurde mithilfe folgender Formel nach Meban die Körperoberfläche (KOF) [cm<sup>2</sup>] berechnet (Ahn und Garruto 2008):

$$- \text{KOF} = 6,4954 \times \text{Körpergewicht [g]}^{0,562} \times \text{Körperlänge [cm]}^{0,320}.$$

##### Ernährungs- und Infusionsbilanzierung

An jedem Untersuchungstag erfolgte die Erfassung der Energie- und Flüssigkeitszufuhr anhand der Behandlungspläne. Es wurde sowohl die intravenöse und gesamte Flüssigkeitszufuhr [ml/kgKG] als auch die intravenöse und gesamte Kalorienzufuhr [kcal/kgKG] dokumentiert.

##### Aktuelle Medikation

Folgende Informationen zu den in der Neonatologie am häufigsten applizierten Medikamenten wurden erhoben:

**Herz-Kreislaufmedikamente:** Es wurde dokumentiert ob und wenn ja wieviel der folgenden Medikamente appliziert wurden: Dopamin, Dobutamin, Adrenalin und/oder Noradrenalin

**Antibiotika:** Die Gabe am Untersuchungstag wurde erfasst, wobei Ampicillin, Gentamicin, Vancomycin, Cefotaxim sowie Cefuroxim als potentiell nephrotoxisch angesehen wurden.

**Diuretika:** An jedem Untersuchungstag erfolgte die Dokumentation der Gabe von Furosemid, Hydrochlorothiazid und/oder Spironolacton.

**Zentralnervös wirkenden Medikamente:** Als zentralnervös wirkende Medikamente wurden Midazolam, Atosil, Phenobarbital, Topiramal, Fentanyl sowie die potentiell nephrotoxischen Medikamente Paracetamol und Ibuprofen klassifiziert.

**Coffeincitrat:** Es wurde erfasst, ob am Untersuchungstag eine Therapie mit Coffeincitrat durchgeführt wurde oder nicht.

#### Herz-Kreislauf-Parameter

Aus der Patientenakte erfolgte die Erfassung von Herz-Kreislauf-Parametern in zeitlichem Zusammenhang zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt: Körpertemperatur [°C], Herzfrequenz [1/min], Atemfrequenz [1/min], systolischer Blutdruck [mmHg], diastolischer Blutdruck [mmHg], arterieller Mitteldruck [mmHg], pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung [%].

#### Beatmungsbedingungen

Für jedes Kind wurde zu jeder Untersuchung erfasst, ob eine Beatmungstherapie erfolgte. Falls diese erforderlich war, wurde der Beatmungsmodus wie folgt dokumentiert:

- Intubation (SIPPV):
  - inspiratorische Sauerstofffraktion [%]
  - mittlerer Atemwegdruck [mbar]
  
- CPAP:
  - inspiratorische Sauerstofffraktion [%]
  - mittlerer Atemwegdruck (positiver endexpiratorischer Druck, PEEP) [mbar]

Bei nicht assistierter Eigenatmung wurde die inspiratorische Sauerstofffraktion mit 21% angenommen, wenn keine zusätzlich Sauerstoffgabe über den Inkubator erfolgte. Falls eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr über den Inkubator erfolgte, wurde dieser Wert dokumentiert. Der mittlere Atemwegdruck wurde bei Eigenventilation mit 0 mbar definiert.

### Lagerungsbedingungen

An jedem Untersuchungstag erfolgte die Dokumentation der aktuellen Lagerungsbedingungen, entweder direkt abgelesen vom Inkubator oder durch Daten aus der Patientenakte.

Dabei wurden die Lagerungsart (Bett, Wärmebett oder Inkubator), die Temperatur [°C] im Inkubator beziehungsweise Wärmebett sowie die Luftfeuchtigkeit [%] und der Sauerstoffgehalt [%] im Inkubator erfasst.

### Biochemische Parameter

#### **Blutparameter**

Im Rahmen des Neugeborenen Screenings am 2. beziehungsweise 3. Lebenstag wurde aus venösem Blut eine einmalige Analyse von Kreatinin und Harnstoff vorgenommen. Die Untersuchung von Kreatinin und Harnstoff erfolgte im Labor des Institutes für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Jena.

Die Blutentnahmen wurden von den Ärzten oder den dazu ermächtigten Schwestern der neonatologischen Intensivstation durchgeführt.



### 4.3 Statistische Auswertung

Die Aufbereitung der schriftlich erfassten Daten erfolgte mithilfe des Programms Microsoft Office Excel 2007 / 2010. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm „IBM SPSS Statistics“ (Version 18 und 19) durchgeführt. Tabellen und Graphiken wurden mithilfe von Microsoft Office Excel 2007 / 2010 und Microsoft Office Word 2007 / 2010 sowie „IBM SPSS Statistics“ (Version 18 und 19) erstellt. Zur Analyse der deskriptiven Statistik erfolgte die Berechnung der Mittelwerte ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichungen (SD), des Medians ( $x$ ), des Maximums ( $x_{\max}$ ) und Minimums ( $x_{\min}$ ).

Um zu schauen, ob die in den Korrelationsanalysen untersuchten Parameter normalverteilt sind, wurde der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Eine Normalverteilung wurde für die Parameter angenommen, bei denen  $n > 40$  und die Test-Signifikanz  $p > 0,05$  war. Für normalverteilte Parameter erfolgte die Korrelation mit dem Korrelationskoeffizient nach Pearson ( $r_p$ ), für die nicht-normalverteilten Parameter mit dem Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $r_s$ ). Lineare Regressionsanalysen dienten zur Untersuchung der Beziehung von verschiedenen Faktoren auf einen Parameter.

Gruppenvergleiche wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben (für 2 Gruppen) oder dem Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben (für 3 Gruppen) durchgeführt. Innerhalb der Gruppen wurde entweder der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (für 2 Stichproben) oder der Friedman-Test (für 3 Stichproben) zur statistischen Analyse verwendet. Für Gruppen mit einer Patientenanzahl  $n < 3$  erfolgte keine statistische Analyse.

Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% („\*“  $p < 0,05$ ) eingestuft.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Morphologische Nierenparameter

#### 5.1.1 Seitenunterschiede im Gesamtkollektiv

Im gesamten Untersuchungszeitraum zeigten sich überwiegend nicht-signifikante Unterschiede beim Seitenvergleich der Nierenmorphologie, wobei sich bei Betrachtung aller Untersuchungen die linke Niere tendenziell kleiner darstellte. Vereinzelt ergaben sich jedoch, vor allem für die im Querschnitt gemessene Nierenbreite (U1-U4 und U7) und die Nierenvolumina (U2 und U3), signifikante Differenzen (siehe Tabelle 14 und Tabelle 38). Deshalb wurden alle im Folgenden aufgeführten Analysen seitengetrennt durchgeführt.

Tabelle 14: Morphologische Nierenparameter zur U1 mit Ergebnissen des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests; („\*“  $p < 0,05$ )

	links			rechts			p-Wert
	<i>n</i>	$\bar{x} \pm SD$	$x_{\min} - x_{\max}$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm SD$	$x_{\min} - x_{\max}$	
Nierenlänge [mm]	58	$38 \pm 6$	23 - 52	59	$37 \pm 5$	20 - 49	0,250
Nierenbreite längs [mm]	45	$20 \pm 3$	11 - 28	43	$19 \pm 3$	12 - 25	0,228
Nierenbreite quer [mm]	<b>58</b>	<b><math>19 \pm 3</math></b>	<b>13 - 25</b>	<b>59</b>	<b><math>20 \pm 4</math></b>	<b>13 - 29</b>	<b>0,025*</b>
Nierentiefe [mm]	58	$21 \pm 4$	12 - 29	59	$21 \pm 3$	12 - 29	0,526
Nierenvolumen [cm <sup>3</sup> ]	58	$7,8 \pm 2,9$	1,9 - 17,3	59	$8,4 \pm 3,6$	1,6 - 20,8	0,059

#### 5.1.2 Reifeabhängigkeit zur Geburt

Bei Betrachtung des Gesamtkollektives betrug die mittlere Länge der linken Niere in den ersten 72 Lebensstunden  $38 \pm 6$  mm, der rechten Niere  $37 \pm 5$  mm. Das Nierenvolumen der linken und rechten Niere lag im Durchschnitt bei  $7,8 \pm 2,9$  cm<sup>3</sup> beziehungsweise  $8,4 \pm 3,6$  cm<sup>3</sup>.

Bei der visuellen Analyse der Abbildung 5 und 6 zeigte sich erwartungsgemäß mit zunehmender Reife zur Geburt ein Trend zur Zunahme der Nierenlänge und des Nierenvolumens.

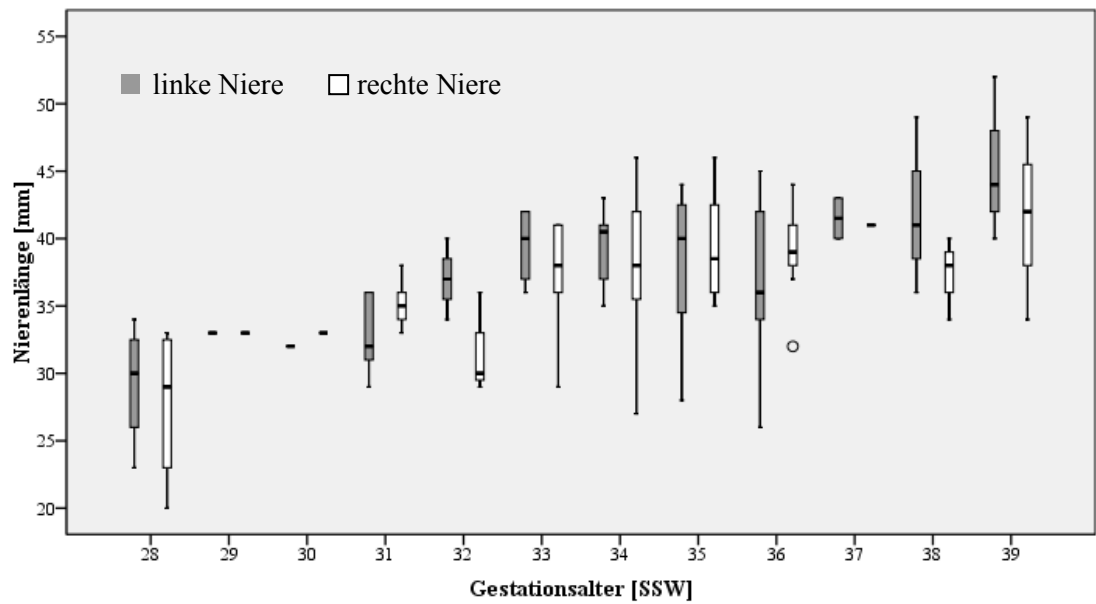


Abbildung 5: Nierenlänge beidseits zur U1 in Abhängigkeit vom Reifealter als Boxplot im Gesamtkollektiv

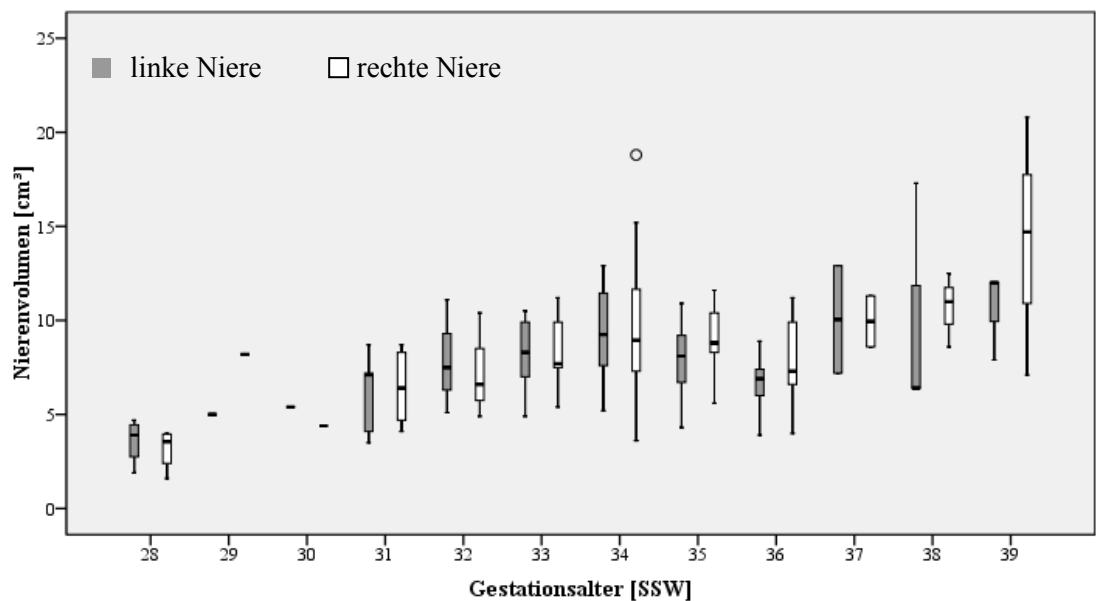


Abbildung 6: Nierenvolumen beidseits zur U1 in Abhängigkeit vom Reifealter als Boxplot im Gesamtkollektiv

Die in dem untersuchten Patientenkollektiv erhobenen Mittelwerte dieser Nierenparameter in Abhängigkeit vom Reifealter zur Geburt sind in Tabelle 15 dargestellt.

Das Erstellen von Perzentilen bezüglich des Reifealters zur Geburt wurde aufgrund der variablen und insgesamt limitierten Patientenzahlennicht vorgenommen.

Tabelle 15: Mittelwert  $\pm$  SD der Nierenlänge und des Nierenvolumens in Abhängigkeit vom Reifealter zur U1 (Ausnahme 27. SSW: U2)

	Nierenlänge links [mm]		Nierenlänge rechts [mm]		Nierenvolumen links [cm <sup>3</sup> ]		Nierenvolumen rechts [cm <sup>3</sup> ]	
	x $\pm$ SD	n	x $\pm$ SD	n	x $\pm$ SD	n	x $\pm$ SD	n
27. SSW	33	1	29	1	2,9	1	2,8	1
28. SSW	29 $\pm$ 5	4	28 $\pm$ 6	4	3,6 $\pm$ 1,2	4	3,2 $\pm$ 1,1	4
29. SSW	33	1	33	1	5,0	1	8,2	1
30. SSW	32	1	33	1	5,4	1	4,4	1
31. SSW	33 $\pm$ 3	5	35 $\pm$ 2	5	6,1 $\pm$ 2,2	5	6,4 $\pm$ 2,1	5
32. SSW	37 $\pm$ 3	3	32 $\pm$ 4	3	7,9 $\pm$ 3,0	3	7,3 $\pm$ 2,8	3
33. SSW	39 $\pm$ 3	5	37 $\pm$ 5	6	8,1 $\pm$ 2,3	5	7,7 $\pm$ 2,5	6
34. SSW	39 $\pm$ 3	12	38 $\pm$ 5	12	9,2 $\pm$ 2,3	12	9,8 $\pm$ 4,1	12
35. SSW	38 $\pm$ 6	8	39 $\pm$ 4	8	7,9 $\pm$ 2,1	8	9,0 $\pm$ 1,9	8
36. SSW	36 $\pm$ 6	9	39 $\pm$ 3	9	6,7 $\pm$ 1,5	9	7,9 $\pm$ 2,6	9
37. SSW	42 $\pm$ 2	2	41 $\pm$ 0	2	10,1 $\pm$ 4	2	10,0 $\pm$ 1,9	2
38. SSW	42 $\pm$ 7	3	37 $\pm$ 3	3	10,0 $\pm$ 6,3	3	10,7 $\pm$ 2,0	3
39. SSW	45 $\pm$ 6	3	42 $\pm$ 8	3	10,6 $\pm$ 2,4	3	14,2 $\pm$ 6,9	3

### 5.1.3 Reifeabhängige Subgruppenvergleiche im Untersuchungsverlauf

#### Subgruppen 27.-33. SSW und 34.-38. SSW

Tendenziell stellten sich die Nieren bei den Neugeborenen mit einer Reife von 27.-33. SSW im gesamten Untersuchungszeitraum kleiner dar als in der Subgruppe 34.-38. SSW. Eine Ausnahme davon zeigte sich in der vierten Lebenswoche. Hier waren die Messparameter der linken Niere bei Neugeborenen der 27.-33. SSW, teilweise signifikant, größer.

Zwischen den beiden Teilgruppen fanden sich zur U1 bei den gemessenenmorphologischen Nierenparametern signifikante Unterschiede mit Ausnahme der Nierenbreite gemessen im Längs- und Querschnitt. Im Verlauf der Untersuchungen wurden zur U2 für die Quere Nierenbreite der linken Niere mit  $17 \pm 3$  mm versus  $19 \pm 3$  mm ( $p = 0,035$ ) und zur U3 für die rechte Nierenlänge mit  $36 \pm 5$  versus  $41 \pm 5$  ( $p = 0,019$ ) signifikante Unterschiede zwischen den Teilgruppen 27.-33. SSW beziehungsweise 34.-38. SSW erhoben.

Festzuhalten gilt, dass sich vor allem in der ersten Lebenswoche signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Reifegruppen herauskristallisierten, wohingegen im weiteren Untersuchungsverlauf nur vereinzelt signifikante Unterschiede auftraten. Die Tabelle 16 gibt einen Überblick der morphologischen Nierenparameter in den beiden Teilgruppen.

Tabelle 16 A)-E): Morphologische Nierenparameter in den Subgruppen 27-33 SSW sowie 34-38 SSW im Verlauf der Untersuchungen U1-U6 unter Angabe von Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests; (,\*,\*\* p<0,05)

A) Nierenlänge[mm]	links					rechts				
	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
U1	34 ± 5	19	39 ± 5	34	0,004*	33 ± 5	20	39 ± 4	34	0,001*
U2	37 ± 5	15	38 ± 4	23	0,472	36 ± 6	15	38 ± 4	24	0,332
U3	36 ± 4	14	40 ± 7	19	0,071	36 ± 5	15	41 ± 5	19	0,019*
U4	41 ± 4	11	42 ± 5	13	0,561	40 ± 6	11	44 ± 4	13	0,076
U5	39 ± 5	13	39 ± 4	5	0,882	38 ± 5	13	43 ± 6	5	0,102
U6 <sup>#</sup>	41 ± 5	12	45	1		39 ± 5	12	42	1	

B) Nierenbreite längs[mm]	links					rechts				
	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
U1	19 ± 4	15	20 ± 3	26	0,643	18 ± 3	14	20 ± 2	26	0,009*
U2	19 ± 4	13	20 ± 3	20	0,266	19 ± 4	12	19 ± 2	20	0,969
U3	19 ± 2	11	20 ± 3	19	0,558	19 ± 3	12	20 ± 3	18	0,347
U4	20 ± 3	10	20 ± 3	12	0,947	20 ± 3	10	20 ± 2	12	0,814
U5	20 ± 2	9	19 ± 3	5	0,197	19 ± 4	8	23 ± 3	5	0,238
U6 <sup>#</sup>	22 ± 4	9	22	1		18 ± 2	9	20	1	

C) Nierenbreite quer[mm]	links					rechts				
	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
U1	18 ± 3	19	19 ± 3	34	0,640	18 ± 3	20	21 ± 4	34	0,004*
U2	17 ± 3	15	19 ± 3	22	0,035*	19 ± 4	15	21 ± 3	22	0,175
U3	17 ± 3	15	18 ± 3	18	0,146	19 ± 4	15	20 ± 4	19	0,353
U4	18 ± 3	11	21 ± 3	13	0,218	19 ± 3	10	21 ± 3	13	0,260
U5	21 ± 3	12	17 ± 3	5	0,038*	21 ± 3	13	21 ± 3	5	0,921
U6 <sup>#</sup>	18 ± 4	11	17	1		20 ± 3	11	16	1	

D) Nierentiefe[mm]	links					rechts				
	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
U1	19 ± 4	19	22 ± 3	34	0,016*	20 ± 4	20	22 ± 3	34	0,044*
U2	21 ± 4	15	22 ± 3	24	0,316	21 ± 5	15	22 ± 3	23	0,248
U3	20 ± 3	15	23 ± 4	19	0,091	20 ± 3	15	22 ± 4	19	0,121
U4	23 ± 3	11	23 ± 4	13	0,907	21 ± 2	10	22 ± 4	13	0,364
U5	22 ± 4	12	21 ± 3	5	0,632	21 ± 3	13	23 ± 5	5	0,488
U6 <sup>#</sup>	21 ± 2	12	23	1		21 ± 2	12	22	1	

E)Nieren- volumen [cm <sup>3</sup> ]	links					rechts				
	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
U1	6,3 ± 2,6	19	8,4 ± 2,8	34	0,014*	6,3 ± 2,6	20	9,2 ± 3,0	34	0,001*
U2	7,4 ± 2,8	15	8,7 ± 2,6	21	0,199	8,2 ± 4,1	15	9,3 ± 2,5	22	0,126
U3	6,9 ± 2,1	14	8,7 ± 3,1	18	0,111	7,4 ± 2,9	15	9,7 ± 3,7	19	0,074
U4	9,4 ± 3,6	11	10,3 ± 2,5	13	0,339	8,5 ± 2,8	10	10,5 ± 3,0	13	0,063
U5	9,3 ± 3,2	12	7,2 ± 1,8	5	0,146	8,5 ± 2,4	12	10,7 ± 4	5	0,225
U6 <sup>#</sup>	8,7 ± 2,8	11	9,2	1		8,6 ± 2,4	11	7,7	1	

Legende: <sup>#</sup> Zu diesem Untersuchungszeitpunkt wurde aufgrund des kleinen Patientenkollektivs keine statistischen Analyse vorgenommen.

#### Subgruppen 27.-32. SSW, 33.-35. SSW und 36.-41.SSW

Für eine detailliertere Betrachtung der Nierenparameter in Abhängigkeit vom Reifealter wurde eine weitere Gruppenunterteilung (27.-32. SSW, 33.-35. SSW sowie 36.-41. SSW) der Neugeborenen vorgenommen. Wie in Tabelle 17 dargestellt, gab es zur U1 zwischen den 3 Subgruppen im Kruskal-Wallis-Test signifikante Unterschiede der morphologischen Nierenparameter mit Ausnahme der Nierenbreite links im Längs- und Querschnitt. Im Verlauf der ersten Lebenswoche und am errechneten Entbindungstermin ließen sich hingegen nur vereinzelt – zur U1 für die Nierenlänge, die Nierentiefe und das Nierenvolumen, zur U2 für die quere Nierenbreite und zur U7 für die im Längsschnitt gemessene Nierenbreite - signifikante Unterschiede zwischen den Teilgruppen herausstellen. Insgesamt wies vor allem die Subgruppe 27.-32. SSW in der ersten Lebenswoche kleinere Nierenparameter als die anderen beiden Subgruppen auf, welche wiederum nicht wesentlich voneinander differierten. Zum errechneten Entbindungstermin unterschieden sich die Messwerte zwischen den 3 Gruppen nicht wesentlich.

Tabelle 17: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der morphologischen Nierenparameter zur U1, U2 und U7 in den Subgruppen 27.-32. SSW, 33.-35. SSW und 36.-41. SSW mit Ergebnissen des Kruskal-Wallis-Tests; („\*“  $p < 0,05$ )

A) Nierenlänge [mm]	links				rechts			
	27-32 SSW x $\pm$ SD	33-35 SSW x $\pm$ SD	36-41 SSW x $\pm$ SD	p-Wert	27-32 SSW x $\pm$ SD	33-35 SSW x $\pm$ SD	36-41 SSW x $\pm$ SD	p-Wert
U1	33 $\pm$ 4 n= 14	39 $\pm$ 4 n= 25	39 $\pm$ 6 n= 19	<0,001*	32 $\pm$ 5 n= 14	38 $\pm$ 5 n= 26	39 $\pm$ 4 n= 19	<0,001*
U2	36 $\pm$ 5 n= 11	39 $\pm$ 5 n= 19	39 $\pm$ 4 n= 10	0,192	34 $\pm$ 6 n= 11	38 $\pm$ 5 n= 20	38 $\pm$ 5 n= 10	0,150
U7	41 $\pm$ 5 n= 11	40 $\pm$ 5 n= 14	41 $\pm$ 7 n= 19	0,984	40 $\pm$ 4 n= 11	43 $\pm$ 5 n= 14	40 $\pm$ 5 n= 19	0,216

B) Nierenbreite längs [mm]	links				rechts			
	27-32 SSW x $\pm$ SD	33-35 SSW x $\pm$ SD	36-41 SSW x $\pm$ SD	p-Wert	27-32 SSW x $\pm$ SD	33-35 SSW x $\pm$ SD	36-41 SSW x $\pm$ SD	p-Wert
U1	18 $\pm$ 4 n= 11	20 $\pm$ 3 n= 21	21 $\pm$ 2 n= 13	0,261	17 $\pm$ 3 n= 11	20 $\pm$ 2 n= 20	21 $\pm$ 2 n= 12	0,016*
U2	19 $\pm$ 5 n= 8	20 $\pm$ 2 n= 17	20 $\pm$ 3 n= 8	0,475	18 $\pm$ 4 n= 8	19 $\pm$ 3 n= 17	19 $\pm$ 2 n= 9	0,604
U7	22 $\pm$ 3 n= 10	19 $\pm$ 3 n= 13	21 $\pm$ 2 n= 16	0,023*	19 $\pm$ 3 n= 10	20 $\pm$ 4 n= 13	20 $\pm$ 2 n= 16	0,483

C) Nierenbreite quer [mm]	links				rechts			
	27-32 SSW x $\pm$ SD	33-35 SSW x $\pm$ SD	36-41 SSW x $\pm$ SD	p-Wert	27-32 SSW x $\pm$ SD	33-35 SSW x $\pm$ SD	36-41 SSW x $\pm$ SD	p-Wert
U1	18 $\pm$ 3 n= 14	19 $\pm$ 3 n= 25	19 $\pm$ 3 n= 19	0,527	17 $\pm$ 3 n= 14	20 $\pm$ 4 n= 26	21 $\pm$ 4 n= 19	0,017*
U2	17 $\pm$ 4 n= 11	20 $\pm$ 2 n= 18	19 $\pm$ 4 n= 10	0,023*	19 $\pm$ 4 n= 11	21 $\pm$ 2 n= 20	21 $\pm$ 4 n= 10	0,235
U7	21 $\pm$ 3 n= 10	19 $\pm$ 3 n= 14	21 $\pm$ 4 n= 19	0,149	21 $\pm$ 4 n= 10	20 $\pm$ 3 n= 14	21 $\pm$ 3 n= 19	0,924

D) Nierentiefe [mm]	links				rechts			
	27-32 SSW x $\pm$ SD	33-35 SSW x $\pm$ SD	36-41 SSW x $\pm$ SD	p-Wert	27-32 SSW x $\pm$ SD	33-35 SSW x $\pm$ SD	36-41 SSW x $\pm$ SD	p-Wert
U1	18 $\pm$ 4 n= 14	22 $\pm$ 3 n= 25	21 $\pm$ 3 n= 19	0,010*	19 $\pm$ 4 n= 14	22 $\pm$ 3 n= 26	22 $\pm$ 3 n= 19	0,019*
U2	21 $\pm$ 4 n= 11	23 $\pm$ 3 n= 20	22 $\pm$ 3 n= 10	0,305	21 $\pm$ 3 n= 11	23 $\pm$ 4 n= 19	22 $\pm$ 4 n= 10	0,116
U7	24 $\pm$ 3 n= 11	24 $\pm$ 4 n= 14	22 $\pm$ 3 n= 19	0,296	23 $\pm$ 2 n= 11	23 $\pm$ 4 n= 14	22 $\pm$ 3 n= 19	0,384

E) Nierenvolumen [cm <sup>3</sup> ]	links				rechts			
	27-32 SSW x $\pm$ SD	33-35 SSW x $\pm$ SD	36-41 SSW x $\pm$ SD	p-Wert	27-32 SSW x $\pm$ SD	33-35 SSW x $\pm$ SD	36-41 SSW x $\pm$ SD	p-Wert
U1	5,7 $\pm$ 2,4 n= 14	8,6 $\pm$ 2,2 n= 25	8,3 $\pm$ 3,2 n= 19	0,002*	5,7 $\pm$ 2,5 n= 14	9,1 $\pm$ 3,2 n= 26	9,5 $\pm$ 3,8 n= 19	0,002*
U2	6,9 $\pm$ 3,1 n= 11	9,2 $\pm$ 2,5 n= 17	8,8 $\pm$ 3,9 n= 10	0,092	7,2 $\pm$ 3,2 n= 11	10,1 $\pm$ 3,0 n= 14	9,8 $\pm$ 4,9 n= 10	0,092
U7	11,0 $\pm$ 2,8 n= 10	9,4 $\pm$ 2,2 n= 14	10,0 $\pm$ 3,8 n= 19	0,397	10,1 $\pm$ 2,4 n= 10	10,6 $\pm$ 3,4 n= 14	9,8 $\pm$ 3,6 n= 19	0,509

Mittels des Mann-Whitney-U-Tests wurde eine Differenzierung der signifikanten Unterschiede des Kruskal-Wallis-Tests zwischen jeweils 2 Teilgruppen vorgenommen. Dabei zeigten sich in den ersten 72 Lebensstunden signifikante Differenzen sowohl zwischen den Teilgruppen 27.-32. SSW und 33.-35. SSW als auch 27.-32. SSW und 36.-41. SSW. Beim Vergleich der Neugeborenen mit einem Gestationsalter der 33.-35. SSW und denen der 36.-41. SSW fanden sich in den ersten drei Lebenstagen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Nierenmorphologie. Zur U2 und am errechneten Entbindungstermin ließen sich nur zwischen den beiden Gruppen der frühgeborenen Kinder signifikante Unterschiede aufzeigen.

#### **5.1.4 Intrauterine Wachstumsretardierung**

Insgesamt zehn Neugeborene waren zur Geburt hypotroph. Das Reifealter zur Geburt betrug bei den hypotrophen Neugeborenen ( $n= 10$ )  $34,6 \pm 4,5$  SSW (27 - 41 SSW) und in der Gruppe der eutrophen Neugeborenen ( $n= 52$ )  $33,6 \pm 2,8$  SSW (28 - 40 SSW). Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Gestationsalters lag nicht vor ( $p= 0,257$ ).

Es wurde ein Vergleich der morphologischen Nierenparameter zwischen eutrophen und hypotrophen Neugeborenen zu allen Untersuchungszeitpunkten vorgenommen. Dabei zeichnete sich bei hypotrophen Neugeborenen ein Trend zu kleineren Organparametern als bei eutrophen Neugeborenen ab. Vor allem hinsichtlich der Nierenvolumina fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Verlauf der Untersuchungen.



Tabelle 18: A)-E) Mittelwerte  $\pm$  SD der Nierenparameter bei Kindern unterschiedlicher Trophik zur Geburt mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests;,,\*“  $p < 0,05$

A) Nierenlänge[mm]	links					rechts				
	hypotroph		eutroph		p-Wert	hypotroph		eutroph		p-Wert
	x $\pm$ SD	n	x $\pm$ SD	n		x $\pm$ SD	n	x $\pm$ SD	n	
U1	34 $\pm$ 6	8	38 $\pm$ 5	49	0,100	34 $\pm$ 6	8	37 $\pm$ 5	50	0,133
U2	37 $\pm$ 6	9	38 $\pm$ 4	30	0,652	34 $\pm$ 6	9	38 $\pm$ 5	31	0,158
U3	38 $\pm$ 7	5	38 $\pm$ 6	28	0,880	36 $\pm$ 5	6	39 $\pm$ 6	28	0,147
U4	40 $\pm$ 4	6	42 $\pm$ 5	18	0,242	39 $\pm$ 3	6	43 $\pm$ 5	18	0,082
U5	37 $\pm$ 5	4	40 $\pm$ 4	14	0,263	36 $\pm$ 7	4	40 $\pm$ 5	14	0,135
U6	36 $\pm$ 4	3	43 $\pm$ 4	10	0,059	34 $\pm$ 2	3	41 $\pm$ 4	10	0,022
U7	<b>36 <math>\pm</math> 5</b>	<b>10</b>	<b>42 <math>\pm</math> 5</b>	<b>33</b>	<b>0,009*</b>	<b>37 <math>\pm</math> 5</b>	<b>10</b>	<b>42 <math>\pm</math> 4</b>	<b>33</b>	<b>0,011*</b>

B) Nierenbreite längs[mm]	links					rechts				
	hypotroph		eutroph		p-Wert	hypotroph		eutroph		p-Wert
	x $\pm$ SD	n	x $\pm$ SD	n		x $\pm$ SD	n	x $\pm$ SD	n	
U1	18 $\pm$ 5	5	20 $\pm$ 3	39	0,514	18 $\pm$ 3	5	19 $\pm$ 3	37	0,179
U2	19 $\pm$ 4	8	20 $\pm$ 3	26	0,683	17 $\pm$ 3	8	20 $\pm$ 3	25	0,059
U3	19 $\pm$ 4	4	20 $\pm$ 2	26	0,902	17 $\pm$ 3	5	20 $\pm$ 3	25	0,136
U4	19 $\pm$ 2	6	21 $\pm$ 3	16	0,296	19 $\pm$ 2	6	21 $\pm$ 2	16	0,216
U5 <sup>#</sup>	18 $\pm$ 2	2	20 $\pm$ 3	12		25 $\pm$ 5	2	20 $\pm$ 3	11	
U6 <sup>#</sup>	24 $\pm$ 9	2	22 $\pm$ 2	8		15 $\pm$ 1	2	19 $\pm$ 2	8	
U7	20 $\pm$ 2	9	20 $\pm$ 3	30	0,626	21 $\pm$ 3	9	20 $\pm$ 3	29	0,945

C) Nierenbreite quer [mm]	links					rechts				
	hypotroph		eutroph		p-Wert	hypotroph		eutroph		p-Wert
	x $\pm$ SD	n	x $\pm$ SD	n		x $\pm$ SD	n	x $\pm$ SD	n	
U1	<b>16 <math>\pm</math> 2</b>	<b>8</b>	<b>19 <math>\pm</math> 3</b>	<b>49</b>	<b>0,002*</b>	18 $\pm$ 4	8	20 $\pm$ 4	50	0,475
U2	<b>16 <math>\pm</math> 3</b>	<b>9</b>	<b>19 <math>\pm</math> 3</b>	<b>29</b>	<b>0,009*</b>	19 $\pm$ 4	9	21 $\pm$ 3	29	0,177
U3	16 $\pm$ 3	6	18 $\pm$ 3	27	0,101	17 $\pm$ 2	6	20 $\pm$ 4	28	0,075
U4	18 $\pm$ 3	6	20 $\pm$ 4	18	0,211	19 $\pm$ 4	6	21 $\pm$ 3	17	0,230
U5	17 $\pm$ 3	4	20 $\pm$ 3	13	0,087	21 $\pm$ 3	4	21 $\pm$ 3	14	0,957
U6	17 $\pm$ 3	3	18 $\pm$ 4	9	0,710	20 $\pm$ 2	3	20 $\pm$ 4	9	0,451
U7	18 $\pm$ 3	10	20 $\pm$ 3	32	0,222	21 $\pm$ 2	10	21 $\pm$ 3	32	0,744

D) Nierentiefe [mm]	links					rechts				
	hypotroph		eutroph		p-Wert	hypotroph		eutroph		p-Wert
	x $\pm$ SD	n	x $\pm$ SD	n		x $\pm$ SD	n	x $\pm$ SD	n	
U1	20 $\pm$ 4	8	21 $\pm$ 3	49	0,387	20 $\pm$ 4	8	21 $\pm$ 3	50	0,570
U2	<b>20 <math>\pm</math> 4</b>	<b>9</b>	<b>23 <math>\pm</math> 3</b>	<b>31</b>	<b>0,019*</b>	<b>19 <math>\pm</math> 3</b>	<b>9</b>	<b>23 <math>\pm</math> 4</b>	<b>30</b>	<b>0,018*</b>
U3	20 $\pm$ 3	6	22 $\pm$ 4	28	0,237	19 $\pm$ 3	6	22 $\pm$ 4	28	0,147
U4	20 $\pm$ 4	6	24 $\pm$ 4	18	0,051	20 $\pm$ 3	6	22 $\pm$ 3	17	0,179
U5	21 $\pm$ 3	4	22 $\pm$ 4	13	0,954	21 $\pm$ 5	4	22 $\pm$ 4	14	0,488
U6	21 $\pm$ 2	3	21 $\pm$ 3	10	0,932	21 $\pm$ 4	3	21 $\pm$ 1	10	0,605
U7	23 $\pm$ 3	10	23 $\pm$ 4	33	0,506	22 $\pm$ 3	10	22 $\pm$ 3	33	0,908

E)Nieren- volumen[cm <sup>3</sup> ]	links					rechts				
	hypotroph		eutroph		p-Wert	hypotroph		eutroph		p-Wert
	x $\pm$ SD	n	x $\pm$ SD	n		x $\pm$ SD	n	x $\pm$ SD	n	
U1	<b>5,5 <math>\pm</math> 1,9</b>	<b>8</b>	<b>8,1 <math>\pm</math> 2,8</b>	<b>49</b>	<b>0,010*</b>	6,8 $\pm$ 3,1	8	8,4 $\pm$ 3,2	50	0,245
U2	<b>6,6 <math>\pm</math> 3,4</b>	<b>9</b>	<b>8,6 <math>\pm</math> 2,3</b>	<b>28</b>	<b>0,015*</b>	<b>6,8 <math>\pm</math> 2,9</b>	<b>9</b>	<b>9,5 <math>\pm</math> 3,1</b>	<b>29</b>	<b>0,025*</b>
U3	6,7 $\pm$ 1,1	5	8,1 $\pm$ 3,0	27	0,406	6,2 $\pm$ 1,8	6	9,2 $\pm$ 3,5	28	0,071
U4	<b>7,7 <math>\pm</math> 2,9</b>	<b>6</b>	<b>10,6 <math>\pm</math> 2,8</b>	<b>18</b>	<b>0,045*</b>	7,7 $\pm$ 2,2	6	10,3 $\pm$ 3,0	17	0,123
U5	6,9 $\pm$ 2,9	4	9,3 $\pm$ 3,0	12	0,115	7,9 $\pm$ 2,7	4	9,7 $\pm$ 3,2	12	0,182
U6	6,9 $\pm$ 0,9	3	9,0 $\pm$ 2,9	9	0,166	7,4 $\pm$ 1,2	3	8,9 $\pm$ 2,6	9	0,518
U7	8,3 $\pm$ 2,5	10	10,2 $\pm$ 2,732		0,087	8,7 $\pm$ 1,4	10	10,2 $\pm$ 3,0	32	0,268

Legende: <sup>#</sup>Eine statistische Analyse wurde bei n < 3 nicht durchgeführt.

Zudem wurden die morphologischen Nierenparameter eutropher und hypotropher Neugeborener in der Subgruppe 36.-41. SSW zur U1 und U2 verglichen, um den Einfluss der Wachstumsretardierung auf die morphologischen Nierenparameter unabhängig von der Frühgeburtlichkeit zu betrachten. Dabei zeigten sich bei den eutrophen Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenswoche größere Nierenparameter, betont für die Nierenlängen und Nierenvolumina. Die Messergebnisse finden sich in Tabelle 39 des Anhangs.

## **5.2 Wachstumsdynamik in Abhängigkeit der Reife**

Zur Beantwortung der Frage, ob eine differierende postnatale Wachstumsdynamik zwischen Neugeborenen ungleicher Reife zur Geburt vorliegt, wurden die Mittelwerte der Größenzunahme der Nierenparameter zwischen der U1 und U7 ermittelt. Da der Untersuchungszeitpunkt 7 in der Studie mit einem korrigierten Alter > 36. SSW definiert wurde, sind, vor allem in der Subgruppe 36.-41. SSW, vereinzelt Messwerte der U7 mit denen der U1 identisch. In Tabelle 40 des Anhangs sind die Mittelwerte  $\pm$  SD dieser Differenzen sowie die Unterschiede im Kruskal-Wallis-Test aufgeführt. Wie aus der Abbildung 7 hervorgeht, zeigten die Nieren der Subgruppe 27.-32. SSW das stärkste Wachstum, während in der Gruppe 33.-35. SSW ein stärkeres Wachstum auftrat als bei Neugeborenen der 36.-41. SSW. Zum Vergleich der Wachstumsunterschiede wurde der Mann-Whitney-U-Test für jeweils 2 Subgruppen durchgeführt. Hier konnten zwischen den Gruppen 27.-32. SSW und 36.-41. SSW die meisten signifikanten Differenzen ermittelt werden. In Abbildung 7 sind die Wachstumsdynamik und die signifikanten Unterschiede dargestellt.

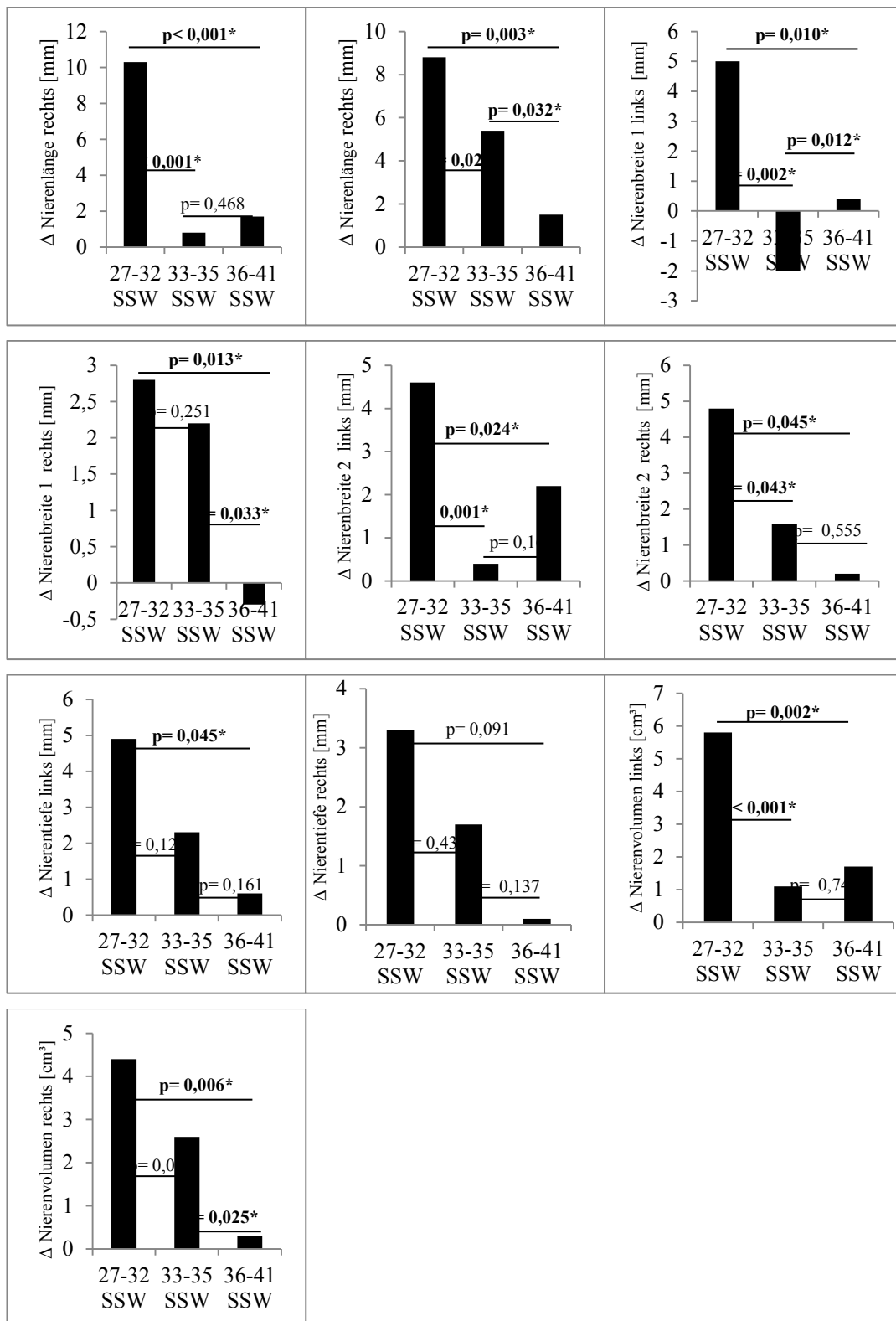


Abbildung 7: Mittelwerte der Größenzunahme der morphologischen Nierenparameter zwischen den Untersuchungen 1 und 7 in den Subgruppen 27-32 SSW, 33-35 SSW und 36-41 SSW mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests; („\*“  $p < 0,05$ )

## 5.3 Durchblutungsparameter der Nierenarterien und des Truncus coeliacus

### 5.3.1 Seitenunterschiede im Gesamtkollektiv

Die dopplersonographischen Messungen ergaben zur U1 signifikant höhere Flussgeschwindigkeiten im Truncus coeliacus als in den Nierenarterien. Bei der Bestimmung des Pulsatilitätsindex und Resistenzindex zeigten sich im Truncus coeliacus niedrigere Werte (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Durchblutungsparameter der Nierenarterien beidseits sowie des Truncus coeliacus zur U1 im Gesamtkollektiv mit Ergebnissen des Friedman-Tests („\*“  $p < 0,05$ )

	U1						
	A.renalis links		A.renalis rechts		Truncus coeliacus		Friedman-Test
	x ± SD	n	x ± SD	n	x ± SD	n	p-Wert
Vsys [cm/s]	35 ± 17	51	41 ± 28	53	70 ± 22	29	<0,001*
Vdia [cm/s]	8 ± 4	51	8 ± 6	53	19 ± 8	29	<0,001*
Vmean [cm/s]	17 ± 9	49	17 ± 11	45	39 ± 13	28	<0,001*
Pulsatilitätsindex	1,8 ± 0,8	48	2,2 ± 1,6	44	1,7 ± 1,6	28	0,309
Resistenzindex	0,76 ± 0,10	51	0,80 ± 0,11	50	0,73 ± 0,10	29	0,018*

Zur weiteren Differenzierung der Signifikanzen wurden jeweils 2 Blutgefäße mit dem der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für verbundene Stichproben auf Mittelwertunterschiede ihrer Durchblutungsparameter untersucht. Dabei konnten zwischen den Arteriae renales keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Signifikante Differenzen erbrachte nur der Vergleich der Durchblutungsparameter des Truncus coeliacus mit den Messgrößen der linken A.renalis (Vsys:  $p < 0,001$ , Vdia:  $p < 0,001$ , Vmean:  $p < 0,001$ , RI:  $p = 0,026$ ) und rechten A. renalis (Vsys:  $p = 0,001$ ; Vdia:  $p < 0,001$ , Vmean:  $p < 0,001$ , RI:  $p = 0,004$ ) für alle Messparameter mit Ausnahme des Pulsatilitätsindex.

Während die Flussgeschwindigkeiten im Truncus coeliacus auch im Untersuchungsverlauf mehrheitlich signifikant höher waren als in den Nierenarterien, ergaben sich beim Vergleich der Messparameter der linken und rechten Nierenarterien keine signifikanten Unterschiede.

### 5.3.2 Reifeabhängiger Subgruppenvergleich im Untersuchungsverlauf

#### Subgruppen 27.-33. SSW und 34.-38. SSW

Beim Vergleich der Durchblutungsparameter zwischen Kindern unterschiedlichen Reifealters ließen sich in der Subgruppe 27.- 33. SSW bis zur U3 geringere und ab der U4 größere Flussgeschwindigkeiten in der linken A. renalis als in der Altersgruppe 34.-38. SSW messen. Signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich nur zur U4. Für die rechte Arteria renalis konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Flussgeschwindigkeiten ermittelt werden. Tendenziell verhielten sich die dopplersonographischen Flussgeschwindigkeiten ähnlich denen der linken A. renalis mit einem Anstieg bei den unreiferen Kindern etwa ab der U4.

Im Truncus coeliacus lagen die gemessenen Flussgeschwindigkeiten zur U1 in der Subgruppe 34.-38. SSW höher, ab der U2 dagegen konnten in der Teilgruppe 27.-33. SSW größere Flussgeschwindigkeiten registriert werden. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Reifegruppen ergaben sich sowohl in der mittleren Flussgeschwindigkeit zur U2 mit  $46 \pm 8$  cm/s versus  $33 \pm 10$  (p= 0,035) als auch in der diastolischen Flussgeschwindigkeit zur U3 mit  $23 \pm 4$  cm/s versus  $12 \pm 7$  cm/s (p= 0,027). Ab der U4 kam es zu einer erneuten Annäherung der Messwerte. In Tabelle 41 des Anhangs sind die Mittelwerte  $\pm$ SD der dopplersonographischen Messungen im Untersuchungsverlauf aufgeführt.

Der Verlauf der Flussgeschwindigkeiten wird in Abbildung 8 graphisch wiedergegeben.

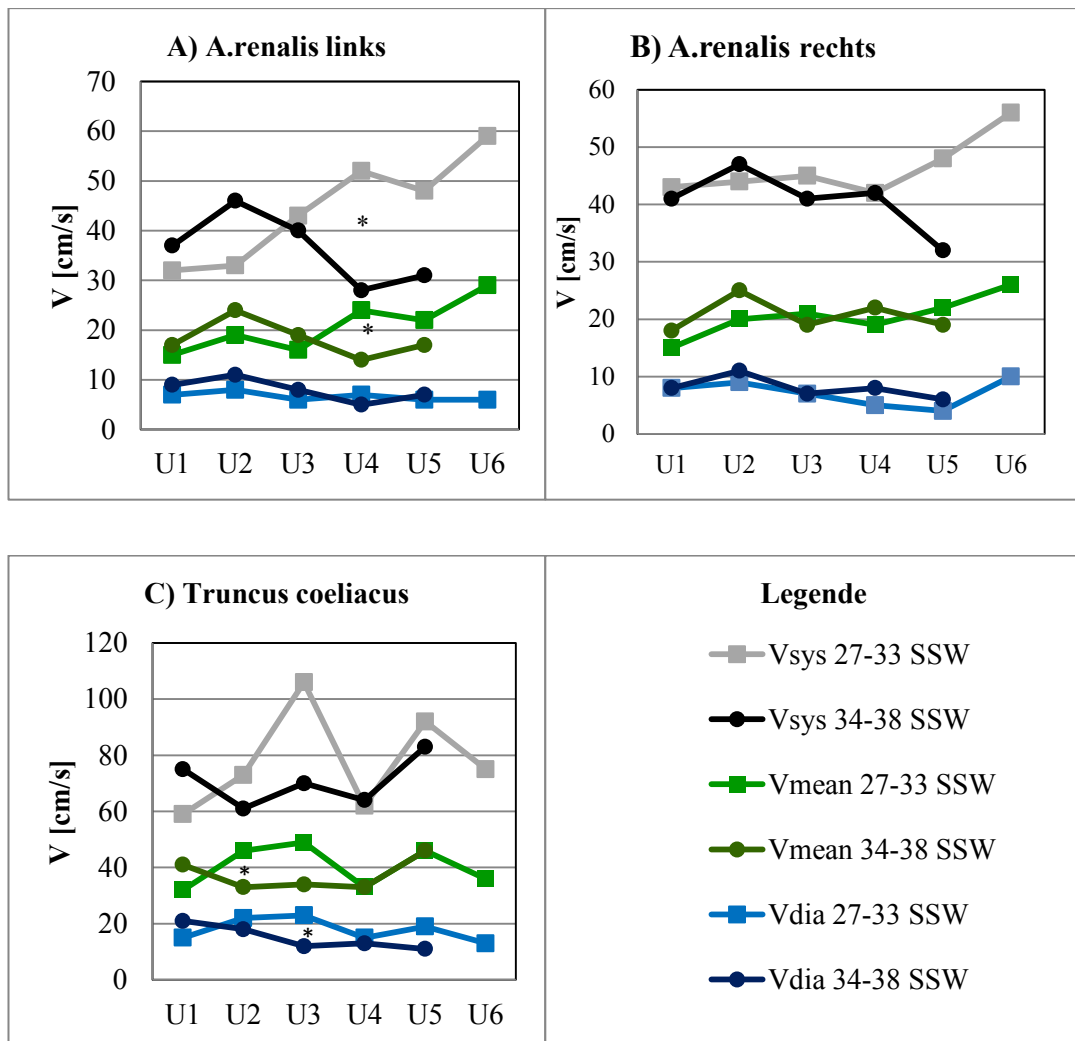


Abbildung 8 A)-C): Mittelwerte der Flussgeschwindigkeiten der Nierenarterien beidseits sowie des Truncus coeliacus im Verlauf der Untersuchungen U1-U6 in den Gruppen 27-33 SSW und 34-38 SSW mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests („\*“  $p < 0,05$ )

Bei der Betrachtung der Abbildungen fällt auf, dass die renalen Flussgeschwindigkeiten bei Neugeborenen der 34.-38. SSW nach einer initialen Kreislaufstabilisierung etwa ab dem 6. Lebenstag (U2) abfallen. Ein vorübergehender Abfall der Flussgeschwindigkeiten zeigt sich, betont in der linken A. renalis, bei Neugeborenen der 27.-33. SSW etwa ab der 4. Lebenswoche.

Zur Trendanalyse der Flussgeschwindigkeiten innerhalb einer Altersgruppe wurden mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests die Messwerte der linken und rechten A. renalis zu 2 verschiedenen Untersuchungszeitpunkten verglichen (siehe Tabelle 20). Da für die Analyse eine minimale Gruppenstärke von acht Patienten festgelegt wurde, unterscheiden sich die Untersuchungszeitpunkte: Für die Teilgruppe 27.-33. SSW erfolgte ein Vergleich der Flussgeschwindigkeiten zur U1 und U5. Ein

signifikanter Anstieg ergab sich hier in der mittleren Flussgeschwindigkeit der linken A. renalis (siehe Abbildung 9). Für die Untergruppe 34.-38. SSW wurden die Messwerte der U1 mit denen der U3 verglichen, wobei sich keine signifikanten Veränderungen zeigten.

Tabelle 20: Vergleich der Flussgeschwindigkeiten innerhalb der Teilgruppen zu 2 Untersuchungszeitpunkten mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests; („\*“  $p < 0,05$ )

	Differenz U1 und U5	Differenz U1 und U3
	Gruppe 27-33 SSW p-Wert	Gruppe 34-38 SSW p-Wert
Vsys li. [cm/s]	0,086	0,156
Vsys re. [cm/s]	0,374	0,345
Vdia li. [cm/s]	0,678	0,211
Vdia re. [cm/s]	0,139	0,925
Vmean li. [cm/s]	<b>0,025*</b>	0,347
Vmean re. [cm/s]	0,093	0,975

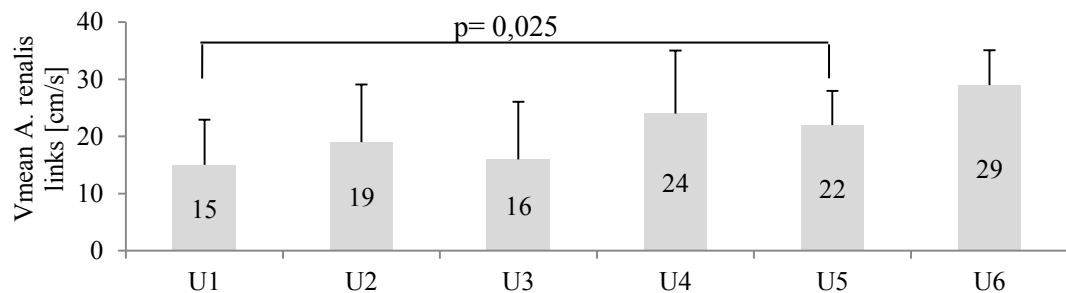


Abbildung 9: Mittelwert und Standardabweichung (prozentual) der mittleren Flussgeschwindigkeit der linken A. renalis zur U1-U6 mit dem Ergebnis des Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtests, („\*“  $p < 0,05$ )

#### Subgruppe 27.-32. SSW, 33.-35. SSW und 36.-41. SSW

In der Analyse der dopplersonographisch erhobenen Flussparameter zeigte sich zwischen den drei Altersgruppen nur innerhalb der ersten 72 h ein Trend mit geringeren Flussgeschwindigkeiten in den Nierenarterien und im Truncus coeliacus bei sehr unreifen Frühgeborenen. Im weiteren Verlauf der ersten Lebenswoche und um den Zeitpunkt des errechneten Endbindungstermins konnte keine eindeutige Tendenz bezüglich der Gruppenunterschiede herausgestellt werden. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Subgruppen im Kruskal-Wallis-Test ergaben sich nicht. In Tabelle 42 des Anhangs sind die Messwerte und Ergebnisse der statistischen Analyse aufgeführt.

### 5.3.3 Intrauterine Wachstumsretardierung

In der Analyse der dopplersonographischen Messungen bei Kindern unterschiedlicher Trophik zur Geburt zeigten die eutrophen Neugeborenen im Untersuchungsverlauf (U1-U5 und U7) tendenziell höhere Flussgeschwindigkeiten, mit Ausnahme am 4.-6. Untersuchungstag. In den ersten 3 Lebenstagen konnte eine signifikant höhere systolische Flussgeschwindigkeit in der rechten A. renalis bei eutrophen Neugeborenen gemessen ( $p = 0,007$ ) werden. Der Pulsatilitätsindex ( $p = 0,015$ ) und der Resistenzindex ( $p = 0,037$ ) der rechten A. renalis waren zu diesem Untersuchungszeitpunkt bei den hypotrophen Neugeborenen signifikant geringer. Tabelle 43 des Anhangs gibt einen Überblick der Ergebnisse der Dopplersonographien. In die obengenannte Auswertung wurden Neugeborene mit einem Gestationsalter von 27-41 SSW eingeschlossen. In der Subgruppenanalyse der Kinder mit einem Reifalter von 36 - 41 SSW zur Geburt ließen sich innerhalb der ersten 72 h mehrheitlich höhere Flussgeschwindigkeiten, mit zum Teil signifikanten Unterschieden, bei eutrophen Kindern messen (siehe Tabelle 44 des Anhangs). Aufgrund der geringen Anzahl an verwertbaren Messergebnissen wurde auf eine Analyse der Messungen des Truncus coeliacus verzichtet.



## 5.4 Einfluss von Reife und Wachstum

Zur Beantwortung der Frage, ob es einen Zusammenhang der morphologischen Nierenparameter und Durchblutungsparameter mit dem Reifealter zur Geburt und den somatischen Parametern gibt, wurden Korrelationsanalysen nach Pearson oder Spearman durchgeführt. Mittels linearer Regressionsanalysen wurde untersucht, ob die erhobenen Nierenparameter einen stärkeren Zusammenhang mit dem Gestationsalter oder den somatischen Parametern aufweisen. Die Analysen erfolgten für die Untersuchungen U1-U4.

### 5.4.1 Reife

#### Morphologische Nierenparameter

In den bivariaten Korrelationsanalysen der morphologischen Nierenparameter mit dem Gestationsalter zur Geburt zeigte sich vor allem in den ersten 72 Lebensstunden ein signifikant positiver Zusammenhang (siehe Tabelle 21). Aus Übersichtsgründen sind hier nur die Nierenlänge und das Nierenvolumen dargestellt, für die anderen morphologischen Nierenparameter ergaben sich ähnliche Ergebnisse.

Tabelle 21: Bivariate Korrelationsanalysen der Nierenlänge und des Nierenvolumens beidseits mit dem Gestationsalter zur U1-U4; („\*“  $p < 0,05$ )

	U1		U2		U3		U4	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts
Nierenlänge [mm]	$r_p = 0,476$ $p < 0,001^*$ $n = 58$	$r_p = 0,482$ $p < 0,001^*$ $n = 59$	$r_p = 0,392$ $p = 0,012^*$ $n = 40$	$r_p = 0,395$ $p = 0,011^*$ $n = 41$	$r_s = 0,267$ $p = 0,133$ $n = 33$	$r_s = 0,464$ $p = 0,006^*$ $n = 34$	$r_s = 0,217$ $p = 0,309$ $n = 24$	$r_s = 0,358$ $p = 0,086$ $n = 24$
Nierenvolumen [cm <sup>3</sup> ]	$r_p = 0,430$ $p = 0,001^*$ $n = 58$	$r_p = 0,464$ $p < 0,001^*$ $n = 59$	$r_s = 0,244$ $p = 0,141$ $n = 38$	$r_s = 0,271$ $p = 0,095$ $n = 39$	$r_s = 0,194$ $p = 0,288$ $n = 32$	$r_s = 0,405$ $p = 0,018^*$ $n = 34$	$r_s = 0,142$ $p = 0,562$ $n = 24$	$r_s = 0,160$ $p = 0,465$ $n = 23$

$r_p$  = Pearson-Korrelationskoeffizient;  $r_s$  = Spearman-Korrelationskoeffizient

#### Durchblutungsparameter

Bei den dopplersonographischen Messungen im Truncus coeliacus korrelierte die systolische Flussgeschwindigkeit (U1) signifikant positiv ( $r_s = 0,338$ ,  $p < 0,037$ ) und die mittlere Flussgeschwindigkeit (U3) signifikant negativ ( $r_s = -0,678$ ,  $p = 0,045$ ) mit dem Gestationsalter. Für alle anderen gemessenen Parameter, im Truncus coeliacus und den Nierenarterien, konnte im gesamten Untersuchungszeitraum keine signifikante Korrelation (nach Spearman) zum Reifealter herausgestellt werden.

Bei Korrelationsanalysen der obigen Parameter mit dem korrigierten Reifealter am jeweiligen Untersuchungstermin ergaben sich vergleichbare Ergebnisse.

## 5.4.2 Wachstum

### Nierenvolumen

Für die Nierenvolumina zeigten sich stark positive Korrelation mit den gemessenen somatischen Parametern (siehe Tabelle 22) und den berechneten körperbezogenen Parametern (siehe Tabelle 24). In den linearen Regressionsanalysen stellte sich ein stärkerer Einfluss der somatischen Parameter auf die Nierenvolumina, verglichen mit dem Gestationsalter, heraus (siehe Tabelle 23 und Tabelle 25).

Tabelle 22: Bivariate Korrelationsanalysen nach Pearson ( $r_p$ ) oder Spearman ( $r_s$ ) der berechneten Nierenvolumina beidseits mit den somatischen Parametern zu den Untersuchungen U1-U4, („\*“  $p < 0,05$ )

Nierenvolumina	U1		U2		U3		U4	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts
Körpergewicht [g]	$r_s = 0,635$ $p < 0,001^*$ $n = 58$	$r_s = 0,572$ $p < 0,001^*$ $n = 59$	$r_s = 0,499$ $p = 0,001^*$ $n = 38$	$r_s = 0,655$ $p < 0,001^*$ $n = 38$	$r_s = 0,623$ $p < 0,001^*$ $n = 32$	$r_s = 0,705$ $p < 0,001^*$ $n = 34$	$r_s = 0,533$ $p = 0,007^*$ $n = 24$	$r_s = 0,563$ $p = 0,005^*$ $n = 23$
Körperlänge [cm]	$r_p = 0,608$ $p < 0,001^*$ $n = 58$	$r_s = 0,512$ $p < 0,001^*$ $n = 59$	$r_s = 0,528$ $p = 0,001^*$ $n = 38$	$r_s = 0,553$ $p < 0,001^*$ $n = 38$	$r_s = 0,461$ $p = 0,013^*$ $n = 28$	$r_s = 0,693$ $p < 0,001^*$ $n = 30$	$r_s = 0,392$ $p = 0,058$ $n = 24$	$r_s = 0,475$ $p = 0,022^*$ $n = 23$
Kopfumfang [cm]	$r_p = 0,621$ $p < 0,001^*$ $n = 58$	$r_s = 0,564$ $p < 0,001^*$ $n = 59$	$r_s = 0,335$ $p = 0,043^*$ $n = 37$	$r_s = 0,362$ $p = 0,026^*$ $n = 38$	$r_s = 0,312$ $p = 0,106$ $n = 28$	$r_s = 0,434$ $p = 0,017^*$ $n = 30$	$r_s = 0,152$ $p = 0,479$ $n = 24$	$r_s = -0,049$ $p = 0,824$ $n = 23$

Tabelle 23: Lineare Regressionsanalyse der Nierenvolumina beidseits in Abhängigkeit vom Gestationsalter und somatischen Parametern unter Angabe des Regressionskoeffizienten B, („\*“  $p < 0,05$ )

Nieren-volumina	Körper-gewicht	Gestations-alter	Körper-länge	Gestations-alter	Kopf-umfang	Gestations-alter
U1 links	$p < 0,001^*$ $b = 0,003$	$p = 0,235$ $b = -0,182$	$p < 0,001^*$ $b = 0,499$	$p = 0,284$ $b = -0,185$	$p < 0,001^*$ $b = 0,831$	$p = 0,143$ $b = -0,258$
U1 rechts	$p < 0,001^*$ $b = 0,004$	$p = 0,419$ $b = -0,153$	$p = 0,004^*$ $b = 0,459$	$p = 0,979$ $b = 0,006$	$p < 0,001^*$ $b = 1,072$	$p = 0,153$ $b = -0,304$
U2 links	$p < 0,001^*$ $b = 0,005$	$p = 0,039^*$ $b = -0,349$	$p < 0,001^*$ $b = 0,629$	$p = 0,178$ $b = 0,267$	$p < 0,001^*$ $b = 0,922$	$p = 0,180$ $b = -0,281$
U2 rechts	$p < 0,001^*$ $b = 0,007$	$p = 0,019^*$ $b = -0,461$	$p < 0,001^*$ $b = 0,817$	$p = 0,113$ $b = -0,364$	$p = 0,001^*$ $b = 0,983$	$p = 0,336$ $b = -0,247$
U3 links	$p < 0,001^*$ $b = 0,006$	$p = 0,052$ $b = -0,477$	$p = 0,043^*$ $b = 0,517$	$p = 0,427$ $b = 0,043$	$p = 0,105$ $b = 0,693$	$p = 0,507$ $b = -0,264$
U3 rechts	$p < 0,001^*$ $b = 0,007$	$p = 0,093$ $b = -0,432$	$p = 0,001^*$ $b = 0,856$	$p = 0,144$ $b = -0,530$	$p = 0,097$ $b = 0,786$	$p = 0,903$ $b = -0,053$
U4 links	$p = 0,003^*$ $b = 0,008$	$p = 0,035^*$ $b = -0,789$	$p = 0,033^*$ $b = 0,606$	$p = 0,239$ $b = -0,415$	$p = 0,430$ $b = 0,164$	$p = 0,392$ $b = 0,392$
U4 rechts	$p < 0,001^*$ $b = 0,010$	$p = 0,004^*$ $b = -1,011$	$p = 0,016^*$ $b = 0,694$	$p = 0,139$ $b = -0,516$	$p = 0,878$ $b = -0,032$	$p = 0,339$ $b = 0,220$

Legende: b= Regressionskoeffizient B

Tabelle 24: Bivariate Korrelationsanalysen [nach Pearson ( $r_p$ ) oder Spearman ( $r_s$ )] der berechneten Nierenvolumina beidseits mit den berechneten körperbezogenen Parametern; (, „\*“  $p < 0,05$ )

Nierenvolumina	U1		U2		U3		U4	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts
Körperoberfläche [cm <sup>2</sup> ] nach Meban	$r_s = 0,637$ $p < 0,001^*$ $n = 58$	$r_s = 0,575$ $p < 0,001^*$ $n = 59$	$r_s = 0,495$ $p = 0,002^*$ $n = 38$	$r_s = 0,640$ $p < 0,001^*$ $n = 38$	$r_s = 0,653$ $p < 0,001^*$ $n = 28$	$r_s = 0,708$ $p < 0,001^*$ $n = 30$	$r_s = 0,477$ $p = 0,018^*$ $n = 24$	$r_s = 0,493$ $p = 0,017^*$ $n = 23$
Ratio Körpergewicht/ Körperlänge	$r_s = 0,622$ $p < 0,001^*$ $n = 58$	$r_s = 0,578$ $p < 0,001^*$ $n = 59$	$r_s = 0,478$ $p = 0,002^*$ $n = 38$	$r_s = 0,48$ $p < 0,001^*$ $n = 38$	$r_s = 0,678$ $p < 0,001^*$ $n = 28$	$r_s = 0,645$ $p < 0,001^*$ $n = 30$	$r_s = 0,517$ $p = 0,010^*$ $n = 24$	$r_s = 0,550$ $p = 0,007^*$ $n = 23$
Ratio Körpergewicht/ Kopfumfang	$r_s = 0,634$ $p < 0,001^*$ $n = 58$	$r_s = 0,571$ $p < 0,001^*$ $n = 59$	$r_s = 0,476$ $p = 0,003^*$ $n = 37$	$r_s = 0,693$ $p < 0,001^*$ $n = 38$	$r_s = 0,665$ $p < 0,001^*$ $n = 30$	$r_s = 0,697$ $p < 0,001^*$ $n = 30$	$r_s = 0,578$ $p = 0,003^*$ $n = 24$	$r_s = 0,630$ $p = 0,001^*$ $n = 23$

Tabelle 25: Lineare Regressionsanalyse der Nierenvolumina beidseits mit dem Gestationsalter und der berechneten körperbezogenen Parameter unter Angabe des Regressionskoeffizienten, (, „\*“  $p < 0,05$ )

Nieren-volumina	Körper-oberfläche	Gestations-alter	Körpergewicht-Körperlängen-Ratio	Gestations-alter	Körpergewicht-Kopfumfang-Ratio	Gestations-alter
U1 links	$p < 0,001^*$ $b = 0,007$	$p = 0,066$ $b = -0,294$	$p < 0,001^*$ $b = 0,206$	$p = 0,185$ $b = -0,197$	$p < 0,001^*$ $b = 0,137$	$p = 0,229$ $b = -0,180$
U1 rechts	$p < 0,001^*$ $b = 0,009$	$p = 0,222$ $b = -0,247$	$p < 0,001^*$ $b = 0,256$	$p = 0,273$ $b = -0,199$	$p < 0,001^*$ $b = 0,154$	$p = 0,555$ $b = -0,112$
U2 links	$p < 0,001^*$ $b = 0,011$	$p = 0,017^*$ $b = -0,413$	$p < 0,001^*$ $b = 0,317$	$p = 0,047^*$ $b = -0,347$	$p < 0,001^*$ $b = 0,213$	$p = 0,052$ $b = -0,344$
U2 rechts	$p < 0,001^*$ $b = 0,013$	$p = 0,008^*$ $b = -0,547$	$p < 0,001^*$ $b = 0,386$	$p = 0,028^*$ $b = -0,447$	$p < 0,001^*$ $b = 0,278$	$p = 0,014^*$ $b = -0,469$
U3 links	$p < 0,001^*$ $b = 0,011$	$p = 0,061$ $b = -0,510$	$p < 0,001^*$ $b = 0,317$	$p = 0,110$ $b = -0,372$	$p < 0,001^*$ $b = 0,195$	$p = 0,205$ $b = -0,278$
U3 rechts	$p < 0,001^*$ $b = 0,014$	$p = 0,058$ $b = -0,580$	$p < 0,001^*$ $b = 0,348$	$p = 0,411$ $b = -0,231$	$p < 0,001^*$ $b = 0,238$	$p = 0,316$ $b = -0,261$
U4 links	$p = 0,286$ $b = 0,003$	$p = 0,813$ $b = -0,085$	$p = 0,018^*$ $b = 0,343$	$p = 0,193$ $b = -0,429$	$p = 0,033^*$ $b = 0,169$	$p = 0,308$ $b = -0,324$
U4 rechts	$p = 0,039^*$ $b = 0,006$	$p = 0,269$ $b = -0,377$	$p = 0,002^*$ $b = 0,444$	$p = 0,042^*$ $b = -0,649$	$p = 0,001^*$ $b = 0,243$	$p = 0,039^*$ $b = -0,587$

Legende: b= Regressionskoeffizient B

## 5.5 Nierenretentionsparameter und sonographische Messungen

Im Rahmen der Blutentnahme für das Neugeborenencreening erfolgte am zweiten bzw. dritten Lebenstag die Bestimmung der Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Blut.

### 5.5.1 Kreatinin

#### Nierenvolumen

Das Nierenvolumen korrelierte signifikant negativ mit der Kreatininkonzentration im Blut. Für das kombinierte Nierenvolumen zeigte sich eine höhere negative Korrelation als für die seitengetrennten Nierenvolumina (links:  $n = 39$ ; rechts:  $n = 40$ ) (siehe Abbildung 10).

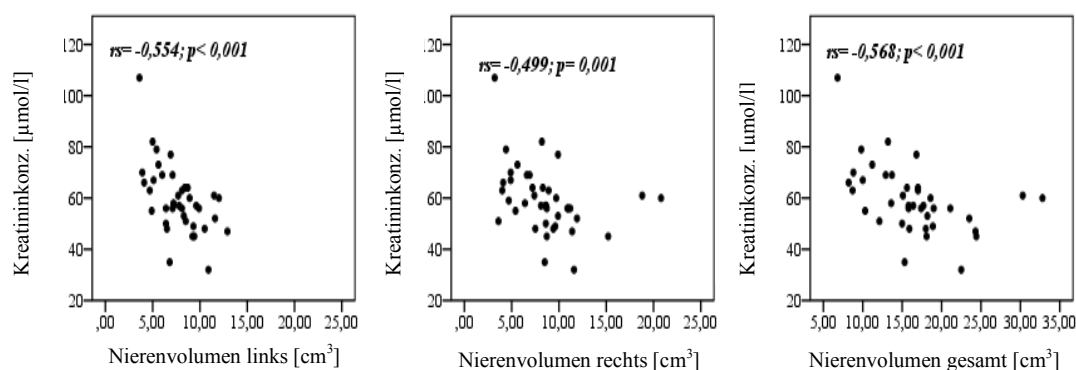


Abbildung 10: Bivariate Korrelationsanalyse (nach Spearman) der Nierenvolumina beidseits und des Nierenvolumens gesamt mit der Kreatininkonzentration; („\*“  $p < 0,05$ )

In der linearen Regressionsanalyse ließ sich eine stärkere Beziehung des Kreatinins mit dem Nierenvolumen im Vergleich mit den anderen untersuchten Parametern nachweisen. Die Ergebnisse der linearen Regression sind in der Tabelle 26 aufgeführt.

Tabelle 26: Lineare Regressionsanalyse der Kreatininkonzentration in Abhängigkeit der aufgeführten Faktoren, („\*“  $p < 0,05$ )

	Kreatinin		Kreatinin		Kreatinin
Nierenvolumen li.	$p < 0,001^*$ $b = -3,951$	Nierenvolumen re.	$p = 0,092$ $b = -1,347$	Nierenvolumen ges.	$p = 0,005^*$ $b = -1,502$
Gestationsalter	$p = 0,028^*$ $b = -2,291$	Gestationsalter	$p = 0,117$ $b = -1,839$	Gesationsalter	$p = 0,051$ $b = -2,197$
Flüssigkeitszufuhr	$p = 0,886$ $b = 0,010$	Flüssigkeitszufuhr	$p = 0,646$ $b = 0,004$	Flüssigkeitszufuhr	$p = 0,937$ $b = -0,006$
Körpergewicht	$p = 0,084$ $b = 0,010$	Körpergewicht	$p = 0,532$ $b = -0,038$	Körpergewicht	$p = 0,139$ $b = 0,010$

## 5.5.2 Harnstoff

Neben der Analyse von Kreatinin wurde auch eine bivariate Korrelationsanalyse mit Harnstoff durchgeführt. Hier zeigten sich ebenfalls negative Korrelationen mit den morphologischen Nierenparametern.

### Nierenvolumen

In den bivariaten Korrelationsanalysen der Harnstoffkonzentration mit dem Nierenvolumen zeigte sich nur für die linke Niere ein signifikantes Ergebnis (siehe Abbildung 11). Es wurden 39 (links) bzw. 40 (rechts) Kinder in die Analysen eingeschlossen.

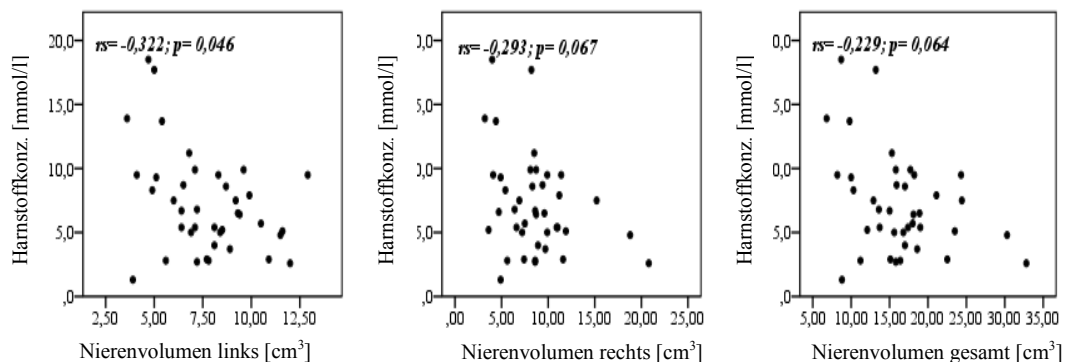


Abbildung 11: Bivariate Korrelationsanalyse der Nierenvolumina beidseits mit der Harnstoffkonzentration unter Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten und der Signifikanz („\*“ p < 0,05)

Bei der linearen Regressionanalyse ergab sich jedoch in den unten aufgeführten Modellen eine signifikante Beziehung der Harnstoffkonzentration mit dem Gestationsalter, während die morphologischen Nierenparameter keinen signifikanten Einfluss zeigten.

Tabelle 27: Lineare Regressionsanalyse der Harnstoffkonzentration in Abhängigkeit der aufgeführten Faktoren („\*“ p < 0,05)

	Harnstoff		Harnstoff		Harnstoff
Nierenvolumen links	p= 0,300 b= 0,000	Nierenvolumen rechts	p= 0,335 b=0,163	Nierenvolumen links	p= 0,926 b=0,011
Gestationsalter	<b>p&lt; 0,001*</b> <b>b=-1,130</b>	Gestationsalter	<b>p&lt; 0,001*</b> <b>b= -1,026</b>	Gestationsalter	<b>p&lt; 0,001*</b> <b>b= -1,068</b>
Körpergewicht	p= 0,990 b= 1,8*10 <sup>-5</sup>	Körpergewicht	p= 0,245 b= -0,002	Körpergewicht	p= 0,545 b= -0,001
Kalorienzufuhr	p= 0,925 b= -0,006	Kalorienzufuhr	p= 0,747 b= -0,020	Kalorienzufuhr	p= 0,867 b= -0,011
Flüssigkeitszufuhr	p= 0,963 b=0,002	Flüssigkeitszufuhr	p= 0,944 b= 0,003	Flüssigkeitszufuhr	p= 0,987 b= -0,001

## 5.6 Neonatale Morbidität

### 5.6.1 Infektion

Eine Infektion konnte bei 5 weiblichen und 13 männlichen Neugeborenen im Verlauf des Aufenthaltes auf der neonatologischen Intensivstation diagnostisch gesichert werden. 14 von ihnen wurden mit einem potentiell nephrotoxischen Antibiotikum (siehe oben) therapiert. Zehn weitere Kinder wurden aufgrund eines (mikrobiologisch nicht gesicherten) Infektionsverdachts antibiotisch behandelt. Das mittlere Gestationsalter der Neugeborenen ohne Infektion (n= 30) war mit  $35,4 \pm 2,5$  SSW signifikant ( $p= 0,001$ ) größer als bei den Neugeborenen mit vermuteter oder gesicherter Infektion mit im Mittel  $32,6 \pm 3,1$  SSW. Auch hinsichtlich des Geburtsgewichtes zeigten sich mit  $2373 \pm 807$  g versus  $1677 \pm 488$  g signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) zwischen den Gruppen. Im Gruppenvergleich ergaben sich vereinzelt signifikante Unterschiede in den Durchblutungsparametern. Besonders auffällig war dabei die signifikant höhere diastolische Flussgeschwindigkeit sowie ein signifikant geringerer Pulsatilitätsindex und Resistenzindex im Truncus coeliacus während der ersten 3 Lebenstage (siehe Tabelle 28). Der Vergleich der morphologischen Nierenparameter erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 28: Flussparameter im Truncus coeliacus zur U1 bei Kindern mit vermuteter bzw. gesicherter Infektion im Vergleich zu Kindern ohne Infektion mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests („\*“  $p < 0,05$ )

	U1				
	Gruppe 1		Gruppe 2		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n	
Vdia Truncus coel. [cm/s]	23 ± 5	14	16 ± 9	15	p= 0,021*
PI Truncus coel.	0,69 ± 0,06	14	0,76 ± 0,12	15	p= 0,018*
RI Truncus coel.	1,3 ± 0,3	14	2,1 ± 2,2	14	p= 0,015*

Anmerkung: Gruppe 1: keine Infektion, Gruppe 2: vermutete oder gesicherte Infektion

## 5.6.2 Hyperbilirubinämie

Zur Therapie einer Hyperbilirubinämie erhielten insgesamt 34 Neugeborene, von denen 16 männlich und 18 weiblich waren, eine Phototherapie.

Kinder, welche eine Phototherapie benötigten waren signifikant jünger ( $32,7 \pm 3,2$  SSW vs.  $35,3 \pm 2,6$  SSW;  $p = 0,002$ ) und hatten zur Geburt ein signifikant geringeres Gewicht ( $1714 \pm 553$  g vs.  $2378 \pm 792$  g;  $p = 0,002$ ).

Bezüglich der Nierenmorphologie und der Durchblutungsparameter zeigten sich nur vereinzelt signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 29 und Tabelle 30). Während der ersten Lebenswochen stellten sich die morphologischen Organparameter der therapierten Neugeborenen kleiner dar. Bei den dopplersonographischen Untersuchungen zeigten vor allem der Pulsatilitätsindex und der Resistenzindex bei den phototherapiepflichtigen Neugeborenen zum Teil signifikant geringere Werte.

Tabelle 29: Signifikante Unterschiede der Nierenmorphologie zu den Untersuchungen U1-U7 mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests; („\*“  $p < 0,05$ )

	keine Phototherapie		Phototherapie		p-Wert
	$\bar{x} \pm SD$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm SD$	<i>n</i>	
<b>U1</b>					
Nierenlänge links [mm]	$39 \pm 6$	28	$36 \pm 5$	30	0,048*
<b>U3</b>					
Nierenbreite quer rechts [mm]	$21 \pm 3$	9	$18 \pm 3$	21	0,024*
<b>U6</b>					
Nierenbreite längs rechts [mm]	$17 \pm 1$	3	$21 \pm 3$	9	0,038*

Tabelle 30: Signifikante Unterschiede der Durchblutungsparameter in den Aa. renales zu den Untersuchungen U1-U7 mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests; („\*“  $p < 0,05$ )

	keine Phototherapie		Phototherapie		p-Wert
	$\bar{x} \pm SD$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm SD$	<i>n</i>	
<b>U2</b>					
PI li.	$2,13 \pm 1,36$	16	$1,36 \pm 0,42$	17	0,014*
RI li.	$0,84 \pm 0,11$	17	$0,74 \pm 0,09$	21	0,011*
<b>U3</b>					
RI re.	$0,86 \pm 0,09$	9	$0,82 \pm 0,08$	16	0,042*
<b>U7</b>					
Vdia re. [cm/s]	$5 \pm 4$	20	$9 \pm 5$	19	0,012*
PI li.	$2,22 \pm 1,27$	17	$1,51 \pm 0,60$	22	0,003*
PI re.	$2,27 \pm 0,59$	18	$4,23 \pm 10,78$	19	0,010*
RI li.	$0,85 \pm 0,08$	19	$0,77 \pm 0,10$	22	0,008*
RI re.	$0,88 \pm 0,08$	20	$0,79 \pm 0,12$	20	0,021*

### 5.6.3 Atemwegskomplikationen

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes traten bei 16 Kindern, mit einem mittleren Gestationsalter von  $30,3 \pm 2,5$  SSW, schwere respiratorische Komplikationen auf. Dazu zählten ein Atemnotsyndrom III-IV°, eine benötigte Sauerstoffsupplementation >24h, eine CPAP-Therapie > 24h oder eine notwendige assistierte Beatmungstherapie (Gruppe 3). 32 Neugeborene, deren mittleres Gestationsalter  $35,9 \pm 2,2$  SSW betrug und somit signifikant höher war ( $p < 0,001$ ), hatten keine respiratorischen Probleme (Gruppe 1)

Bei den Kindern mit schweren Atemwegskomplikationen zeigten sich tendenziell kleinere morphologische Nierenparameter mit vereinzelt signifikanten Unterschieden. Besonders auffällig war die signifikant größere Länge der rechten Niere zu den Untersuchungszeitpunkten U1-U4 bei den Kindern ohne Atemwegskomplikationen (siehe Tabelle 46 im Anhang). Bezüglich der Durchblutungsparameter ergab sich kein eindeutiger Trend (siehe Tabelle 47 im Anhang).

### 5.6.4 Intraventrikuläre Hämorrhagie

Im Verlauf des stationären Aufenthalts trat bei insgesamt 10 Patienten eine intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) auf. Anhand routinemäßig durchgeführter cerebraler Sonographien erfolgte die Einteilung der erhobenen intraventrikulären Hämorrhagien (IVH) nach Papile (Papile et al. 1978). Das durchschnittliche Reifealter der betroffenen Neugeborenen mit IVH lag bei  $30,7 \pm 2,5$  SSW, jenes der Neugeborenen ohne IVH bei  $34,5 \pm 3,0$  SSW ( $p < 0,001$ ). Die Abbildung 12 gibt einen Überblick über die betroffenen Kinder.

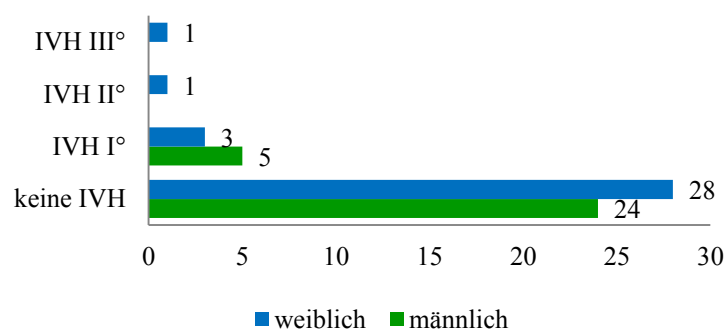


Abbildung 12: Häufigkeit einer IVH in Abhängigkeit vom Geschlecht



Ein neugeborenes Mädchen der 33. SSW, welches ein Geburtsgewicht von 990 g hatte, erkrankte an einer IVH Grad II beidseits.

Weiterhin erlitt ein Zwillings-Frühgeborenes der 28. SSW mit einem Geburtsgewicht von 803 g eine intraventrikuläre Hämorrhagie Grad III beidseits sowie einen posthämorrhagischen Hydrocephalus. Das Mädchen war insgesamt 35 Tage postnatal intubiert und benötigte für 74 Tage eine Sauerstoffsupplementierung.

Neugeborene mit einer IVH I°- III° hatten zur U1 und U2 mehrheitlich kleinere morphologische Nierenparameter. Zu den Untersuchungen U3 und U5 war die linke Niere bei den erkrankten Neugeborenen der Tendenz nach größer. Im weiteren Untersuchungsverlauf ergaben sich bei den erkrankten Neugeborenen, vor allem zur U6 und U7, tendenziell größere Nierenvolumina. Mit Ausnahme der queren Nierenbreite zur U6 (IVH I°- III°:  $22,5 \pm 3,9$  mm; keine IVH:  $18,4 \pm 1,8$  mm;  $p=0,038$ ) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen betroffenen und nicht-betroffenen Neugeborenen im gesamten Untersuchungsverlauf. Die gefundenen Tendenzen waren nicht-signifikant. Für die dopplersonographischen Messungen zeigte sich kein eindeutiger Trend beim Vergleich erkrankter und nicht-erkrankter Neugeborener.

#### **5.6.5 Retinopathia praematurorum**

Die Einteilung erfolgte anhand der Kriterien der International Classification of Retinopathy of Prematurity 2005. Ein Kind erkrankte während des stationären Aufenthaltes an einer Retinopathia praematurorum, welche mittels Laser therapiert wurde. Da nur ein Kind betroffen war, erfolgte keine Untersuchung der morphologischen Nierenparameter und dopplersonographischen Messwerte.

### **5.6.6 Harntransportstörung**

Bei drei männlichen Neugeborenen konnte im Rahmen der Nierensonographieuntersuchungen eine Harntransportstörung nachgewiesen werden. Die Einteilung erfolgte nach der Klassifikation der Hydronephrosen nach der Society of Fetal Urology (Fernbach et al. 1993). Bei zwei Kindern lag eine HTS I° und bei einem Neugeborenen eine HTS III° vor. Aufgrund der geringen Anzahl betroffener Kinder, erfolgte keine statistische Auswertung.

### **5.6.7 Operation**

Vier in die Studie eingeschlossene Kinder mussten sich während des stationären Aufenthaltes einem operativen Eingriff unterziehen. Bei einem Kind erfolgte eine Darm-OP im Rahmen einer nekrotisierenden Enterocolitis. Bei drei Kindern wurde eine Leistenhernie operativ versorgt. Aufgrund der geringen Anzahl an betroffenen Kindern erfolgte auch hier keine statistische Analyse der erhobenen Nierenparameter.

## **6 Diskussion**

### **6.1 Morphologische Nierenparameter**

In den letzten 20 Jahren ist ein Anstieg von Frühgeburten zu verzeichnen. Aufgrund der Fortschritte in der Medizin nimmt die Überlebensrate nach Frühgeburt bis heute zu. Jedoch birgt die Frühgeburtlichkeit ein erhöhtes Risiko für Anpassungsstörungen, da die meisten lebenswichtigen Organe zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht vollständig entwickelt und funktionsfähig sind. Zur Zeit ist wenig über die Auswirkung der Frühgeburtlichkeit auf die Nierenmorphologie und -funktion bekannt (Gubhaju et al. 2011). Zum einen zeigen Frühgeborene häufig verschiedene Komorbiditäten, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen. Zum anderen lässt sich eine Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten oft nicht vermeiden. Aktuell gibt es großes wissenschaftliches Interesse an der Erforschung der Nierenentwicklung bei Frühgeborenen und wachstumsretardierten Neugeborenen, da einige Studien kleine Nieren als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen hervorhoben (Giapros et al. 2006, Keller et al. 2003, Brenner und Chertow 1994).

#### **6.1.1 Seitenunterschiede**

In bisher veröffentlichten Studien fanden sich kontroverse Ergebnisse bezüglich der Größenunterschiede zwischen linker und rechter Niere. Einige Studien deuteten darauf hin, dass die linke Niere unmittelbar postnatal und in den ersten zwei Lebensjahren signifikant länger ist, während sich bei den Nierenvolumina keine signifikanten Seitenunterschiede zeigten (Scott et al. 1990, Schmidt et al. 2004). Andere Daten belegen im Gegensatz dazu keine signifikanten Seitenunterschiede bezüglich der Nierenlänge und des Nierenvolumens (Holloway et al. 1983, Vujic et al. 2007). In der vorliegenden Arbeit stellt sich die linke Niere tendenziell kleiner dar, signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch nur vereinzelt im Untersuchungsverlauf. In der Arbeit von Geelhoed et al. war die linke Niere bis zu einem Alter von 2 Jahren, zum Teil signifikant, kleiner. Um den Einfluss der Seitenunterschiede auf weitere Ergebnisse auszuschließen, wurde immer eine seitengetrennte Analyse durchgeführt.

### **6.1.2 Reifeabhängiger Subgruppenvergleich im Untersuchungsverlauf**

#### Erste Lebenswoche

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich innerhalb der ersten 72 Lebensstunden bei sehr unreifen Neugeborenen (27.-33.SSW) mehrheitlich signifikant kleinere morphologische Nierenparameter als bei reiferen Frühgeborenen (34.-38. SSW). Dies bestätigte sich auch bei einer differenzierteren Gruppeneinteilung bezüglich des Gestationsalters (Gruppen: 27.-32. SSW, 33.-35. SSW, 36.-41. SSW). Im weiteren Verlauf der ersten Lebenswoche konnten danach jedoch nur vereinzelt reifeabhängige Unterschiede gefunden werden.

Diese Beobachtungen sind zum Teil vereinbar mit den Ergebnissen einer Studie von Soyupak et al.(2002). Hier wurden in der ersten Lebenswoche signifikant kleinere morphologische Nierenparameter bei Frühgeborenen dargestellt (Soyupak et al. 2002). Eine genauere Eingrenzung des Untersuchungszeitpunktes wurde von den Autoren nicht vorgenommen, sodass die Unterschiede im Verlauf der ersten Lebenswoche möglicherweise auf die verschiedenen Messzeitpunkte zurückzuführen sind. Außerdem variierte auch die Gruppeneinteilung bezüglich der Reife zur Geburt zwischen den Studien.

Zudem liegen in der Literatur einige Studien vor, in denen die morphologischen Parameter bei Frühgeborenen in der ersten Lebenswoche untersucht wurden, jedoch erfolgte hier kein statistischer reifeabhängiger Vergleich (Scott et al. 1990, de Vries und Levene 1983, Schlesinger et al. 1987).

#### Korrigiertes Alter $\geq 36$ . SSW

Im korrigierten Alter von  $\geq 36$  SSW (U7) wurden in dieser Studie mehrheitlich keine signifikanten reifeabhängigen Unterschiede der morphologischen Nierenparameter gefunden. Sehr unreife Neugeborene (27.-32.SSW) zeigten eine signifikante Größenzunahme der morphologischen Nierenparameter von unmittelbar postnatal bis zum korrigierten Alter von  $\geq 36$ . SSW. Das impliziert eine starke Wachstumsdynamik der Nieren in diesem Reifealter während der ersten Lebenswochen. Mögliche Erklärungen dafür könnten die extrauterine Fortführung der Nephrogenese, aber auch eine kompensatorische Hypertrophie der bei Frühgeborenen oft vermindert ausgebildeten Nephrone infolge erhöhter Beanspruchung durch Hyperperfusion und Hyperfiltration sein (Mackenzie und

Brenner 1995, Zandi-Nejad et al. 2006). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit decken sich jedoch nicht mit Ergebnissen von Schmidt et al. (2005), in deren Untersuchungen bei ehemaligen Frühgeborenen um den errechneten Geburtstermin signifikant kleinere totale Nierenvolumina erfasst wurden (Schmidt et al. 2005). Die Differenzen der Studienergebnisse beruhen möglicherweise auf unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten und einer abweichenden Untersuchungsposition der Patienten. So wurden die Neugeborenen in der vorliegenden Arbeit in Rückenlage untersucht, während Schmidt et al. eine Seitenlagerung vornahmen. Laut Zerlin et al. sollte man Nierenlängen gemessen in Bauchlage oder Seitenlage nicht mit Messungen aus Rückenlage vergleichen (Zerlin und Blane 1994).

Kent et al. untersuchten in einer MRT-Studie Frühgeborene <29. SSW im korrigierten Alter von 37-40 SSW und konnten beim Vergleich mit Reifgeborenen annähernd gleich große totale Nierenvolumina finden (Kent et al. 2009). Dies ist übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Einschränkend muss man jedoch festhalten, dass es bisher keine Daten zum Vergleich der aus den Messparametern des 2D-Ultraschalls berechneten Nierenvolumina mit den im MRT bestimmten Nierenvolumina gibt. Beim Vergleich des renalen 3D-Ultraschalls mit MRT-Messungen ergaben sich laut Fritz et al. keine signifikanten Unterschiede (Fritz et al. 2003).

#### Langzeitentwicklung der Nieren

Wie bereits oben erwähnt ergaben die Messungen der morphologischen Nierenparameter bei Kindern unterschiedlicher Reife zur Geburt bereits im korrigierten Alter  $\geq 36$ .SSW annähernd gleiche Ergebnisse. Widersprüchlich dazu ist jedoch, dass sowohl Schmidt et al. bei ehemaligen Frühgeborenen im Alter von 18 Monaten als auch Keijzer-Veen et al. an 20-jährigen ehemaligen Frühgeborenen signifikant kleinere morphologische Nierenparameter jeweils im Vergleich mit (ehemals) Reifgeborenen fanden (Schmidt et al. 2004, Keijzer-Veen et al. 2010). Im Gegensatz dazu konnten Rakow et al. bei einem Vergleich von ehemaligen Frühgeborenen mit eutrophen und hypotrophen Reifgeborenen im Alter von 12 Jahren keine signifikanten Unterschiede im totalen Nierenvolumen nachweisen. Diese Beobachtung ergab sich allerdings erst nach Adjustierung des Nierenvolumens an die Körperoberfläche, das Alter und Geschlecht (Rakow et al. 2008).

Kritisch anzumerken bleibt, dass bei Keijzer-Veen die signifikanten Unterschiede nur bei Frauen und betont in der linken Niere auftraten. Die Patienten wurden in den Studien in Bauch- oder Seitenlage untersucht, in der vorliegenden Arbeit in Rückenlage. Zudem begrenzt die Spannweite der Untersuchungszeitpunkte eine mögliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse. So wurden die Nieren in der vorliegenden Arbeit longitudinal während der ersten 6 Lebenswochen untersucht. In den anderen erwähnten Arbeiten jedoch über einen längeren Zeitraum.

Aus dem Vergleich mit bisherigen Studienergebnissen könnte man schlussfolgern, dass sich die Nierengröße bei Frühgeborenen postnatal zunächst adaptiert hat, im weiteren Lebensverlauf jedoch hinter der normalen Nierengröße Reifgeborener zurückbleibt. Weitere Forschung ist notwendig, um die langfristige Entwicklung der morphologischen Nierenparameter detailliert zu analysieren.

### **6.1.3 Intrauterine Wachstumsretardierung**

Insgesamt 10 Kinder in der Studie waren zur Geburt hypotroph. In epidemiologischen Studien wurde nachgewiesen, dass Kinder mit intrauteriner Wachstumsretardierung im späteren Leben ein erhöhtes Risiko für Nierenerkrankungen und kardiovaskuläre Störungen besitzen. Daher ist es wichtig, regelmäßig Kontrollen der Nierenparameter in diesem Patientenkollektiv durchzuführen.

#### Erste Lebenswoche

Im gesamten Patientenkollektiv gab es bei Neugeborenen unterschiedlicher Trophik in der vorliegenden Arbeit mehrheitlich nicht-signifikante Unterschiede der morphologischen Nierenparameter während der ersten Lebenswoche. Tendenziell fanden sich bei den hypotrophen Neugeborenen jedoch weniger große Organparameter.

Bei der Subgruppenanalyse bezüglich des Reifealters zur Geburt zeigten sich bei fast reifgeborenen, eutrophen Kindern (36.-41. SSW) signifikant längere Nieren und -betont für die linke Niere –größere Nierenvolumina. Dies wurde auch schon in einer früheren Arbeit von Kolarovszka et al. Beschrieben (Kolarovszka et al. 2008). Hier zeigten sich bei hypotrophen Reifgeborenen am 4. Lebenstag signifikant kürzere

Nieren, während sich die Messwerte für die Nierenbreite im Vergleich mit Eutrophen ähnelten.

Dass diese signifikanten Unterschiede für die Nierenlänge nur in der Subgruppe und nicht im gesamten Patientenkollektiv der vorliegenden Studie nachweisbar waren, liegt möglicherweise an der breiten Spanne des Gestationsalters (27.- 41. SSW) der analysierten Kinder. Man könnte aus den Ergebnissen ableiten, dass sich die Trophikunterschiede erst mit zunehmenden Gestationsalter auf die Nierenlänge auswirkt.

#### Korrigiertes Alter $\geq$ 36. SSW

Bei der Untersuchung des gesamten Patientenkollektivs im korrigierten Alter  $\geq$  36. SSW unterschieden sich die Nierenlängen signifikant zwischen hypo- und eutrophen Neugeborenen. Dies konnte auch schon in der Studie von Hotoura et al. bei wachstumsretardierten Frühgeborenen (31.-36 SSW) im korrigierten Alter von 40 SSW gezeigt werden (Hotoura et al. 2005).

Auch Giapros et al. (2006) zeigten in ihrer Studie bei wachstumsretardierten Kindern mit einer Reife von 36.-41.SSW im korrigierten Alter von 41. SSWsignifikant kleinere Nierenlängen.

Im korrigierten Alter von 3 bis 24 Monaten konnten die Autoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den ehemaligen hypotrophen und eutrophen Reifgeborenen aufzeigen. Sie schlussfolgerten als mögliche Erklärung eine akzelerierte Nierenreifung oder frühzeitige kompensatorische Hypertrophie der Nephrone(Giapros et al. 2006). Weitere Studien sind zur detaillierten Analyse erforderlich.

## **6.2 Durchblutungsparameter**

Die Dopplersonographie ist ein wichtiges Verfahren zur Darstellung und Beurteilung des Blutflusses und der Flussgeschwindigkeiten in den Gefäßen. Da die Bestimmung des renalen Blutflusses schwierig ist, kann die mittlere renale Flussgeschwindigkeit zur Abschätzung des renalen Blutflusses angesehen werden (Kusuda et al. 1999).

### **6.2.1 Seitenunterschiede**

In der vorliegenden Studie zeigten sich bei der Analyse der Durchblutungsparameter im gesamten Patientenkollektiv während der ersten 72 h postnatal signifikant höhere Blutflussgeschwindigkeiten des Truncus coeliacus beim Vergleich mit den Nierenarterien, in denen sich vergleichbare Werte darstellten. Auch zu den weiteren Untersuchungszeitpunkten waren die Flussgeschwindigkeiten im Truncus coeliacus überwiegend signifikant höher als in den Nierengefäßen. Dies lässt sich wahrscheinlich mit dem größeren Gefäßdurchmesser und der zentralen, aortennahen Lage des Truncus coeliacus erklären.

### **6.2.2 Reifeabhängiger Subgruppenvergleich im Untersuchungsverlauf**

Eine Reihe an Studien untersuchte die Flussgeschwindigkeiten der Nierenarterien im ersten Lebensmonat. Innerhalb der Neonatalzeit konnten in der vorliegenden Arbeit bei Kindern unterschiedlicher Reife zur Geburt mehrheitlich keine signifikanten Unterschiede der Flussgeschwindigkeiten nachgewiesen werden. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Arbeiten von Pokharel et al. und Yildirim et al. überein, in denen die renalen Flussparameter jedoch nur in der ersten Lebenswoche analysiert wurden (Yildirim et al. 2005, Pokharel et al. 1997).

Kusuda et al. beschrieben in ihrer Studie, dass die Flussgeschwindigkeiten bei frühgeborenen Kindern im Vergleich zu Reifgeborenen während der ersten vier Lebenswochen stets vermindert waren (Kusuda et al. 1999). In der vorliegenden Arbeit jedoch zeigten sich ab der zweiten Lebenswoche höhere Flussgeschwindigkeiten bei den unreifen Neugeborenen (GA: 27-33 SSW), vor allem in der linken A.renalis. Dies könnte, wie von Toth-Heyn et al. beschrieben, mit dem zunehmenden Herzzeitvolumen und einer Abnahme des Resistenzindex der



Nierenarterien mit steigendem postnatalen Alter in Verbindung stehen (Toth-Heyn et al. 2000). In der vorliegenden Arbeit ließ sich diese Verringerung des Resistenzindex jedoch nicht aufzeigen. Eine mögliche Ursache der Ergebnisdifferenzen könnte darin liegen, dass bei Kusuda et al. ausschließlich Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500g untersucht wurden.

#### Verhalten der Flussgeschwindigkeiten in den ersten Lebenswochen

Innerhalb der ersten Lebenswoche beobachteten Pokharel et al. einen signifikanten Anstieg der systolischen Flussgeschwindigkeit bei Frühgeborenen. Sie nahmen als mögliche Ursache das bei Frühgeborenen ( $357 \pm 95$  ml/kg/min) im Vergleich mit Reifgeborenen ( $280 \pm 35$  ml/kg/min) signifikant ( $p < 0,001$ ) größere kardiale Output am fünften Lebenstag an (Pokharel et al. 1997). Auch Cleary et al. konnten in der ersten Lebenswoche einen signifikanten Anstieg der systolischen Flussgeschwindigkeit zeigen, nach 2 und 3 Wochen jedoch nicht mehr (Cleary et al. 1996).

Bei Kusuda et al. wiederum wurden, im Vergleich zur Geburt, signifikante Anstiege der systolischen und mittleren Flussgeschwindigkeit bei Frühgeborenen am 13., 20. und 27. Lebenstag gemessen (Kusuda et al. 1999).

Während die systolische Flussgeschwindigkeit bei den sehr unreifen Frühgeborenen (GA: 27.-33. SSW) in der vorliegenden Arbeit innerhalb der ersten 4 Lebenswochen nicht-signifikant anstieg, nahm die mittlere Flussgeschwindigkeit in der linken A. renalis signifikant zu (von 15 cm/s auf 22 cm/s). Die Unterschiede der Studienergebnisse könnten sich durch die differierenden Patientenzahlen und die verschiedenen Untersuchungszeitpunkte erklären. Zudem wurden die Vergleichsstudien Ende der 1990er Jahre vorgenommen. In der Zwischenzeit ist die technische Ausstattung der Geräte jedoch vorangeschritten, sodass die Untersuchungen der vorliegenden Studie möglicherweise genauer sind.

Bei der visuellen Betrachtung der Abbildung 8 fällt ein Abfall der renalen Flussgeschwindigkeiten bei Neugeborenen der 34.-38. SSW nach einer initialen Kreislaufstabilisierung etwa ab dem 6. Lebenstag auf. Dieser lässt sich, betont in der linken A. renalis, bei den unreiferen Frühgeborenen (GA: 27.-33. SSW) in der 4. Lebenswoche nachweisen, was in etwa dem korrigierten Alter der 34.-38. SSW entspricht. Daraus könnte man die Schlussfolgerung ziehen, dass die Abnahme der

Flussgeschwindigkeit in den Nierenarterien Teil eines physiologischen Programms zur Kreislaufanpassung ist, dessen zeitlicher Ablauf nach einer Frühgeburt nicht wesentlich beschleunigt werden kann.

### **6.2.3 Intrauterine Wachstumsretardierung**

In einigen Studien wurde ein negativer Einfluss der intrauterinen Wachstumsretardierung auf die morphologische Nierenentwicklung herausgestellt. Es stellt sich daher die Frage, ob die IUGR auch einen Einfluss auf die renalen Flussgeschwindigkeiten hat. In der vorliegenden Arbeit wiesen die hypotrophen Neugeborenen in der Neonatalzeit tendenziell geringere Flussparameter verglichen mit eutrophen Neugeborenen auf. Signifikante Differenzen zeigten sich dabei lediglich innerhalb der ersten 72 Lebensstunden bei Parametern der rechten A. renalis. Diese Ergebnisse ähneln denen von Kolarovszka et al., die bei einer größeren Anzahl an Patienten am 4. Lebenstag keine signifikanten Differenzen in den Flussgeschwindigkeiten der zentralen Nierenarterien hypo- und eutropher Neugeborener finden konnten. Die systolische Flussgeschwindigkeit war jedoch bei hypotrophen Neugeborenen tendenziell geringer (Kolarovszka et al. 2008).

Bei Neugeborenen mit einem Reifealter von 36-41 SSW fanden sich in der vorliegenden Arbeit innerhalb der ersten Lebenswoche geringere Flussgeschwindigkeiten bei hypotrophen Kindern.

Demnach scheinen die renalen Flussgeschwindigkeiten von einer intrauterinen Wachstumsretardierung beeinflusst zu werden. Allerdings wurde in der vorliegenden Arbeit nur eine geringe Anzahl an Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung untersucht, sodass größere Studien notwendig sind, um diesen Einfluss zu untersuchen.

## 6.3 Klinische Einflussgrößen

### 6.3.1 Reife und Wachstum

#### Morphologische Nierenparameter

Es gibt eine Vielzahl an Studien, in denen der Zusammenhang der somatischen Parameter und des Gestationsalters mit den morphologischen Nierenparametern untersucht wurde.

Obwohl zumeist das Alter für Korrelationsanalysen genutzt wird, zeigte sich in einigen publizierten Arbeiten eine bessere Korrelation mit den somatischen Parametern. Vujic et al. beispielsweise fanden die beste Korrelation der morphologischen Nierenparameter mit der Körperlänge (Nierenlänge:  $r_p = 0,724$ ; Nierenbreite  $r_p = 0,565$ ; Nierenvolumen:  $r_p = 0,651$ ) (Vujic et al. 2007). Auch schon in älteren Publikationen wurden ähnliche Ergebnisse dargestellt (Dinkel et al. 1985, Schlesinger et al. 1987, Blane et al. 1985). Bei Holloway et al. zeigten sich hingegen keine signifikanten Korrelationen zwischen Nierenparametern und somatischen Parametern (Holloway et al. 1983).

In der vorliegenden Arbeit korrelierte das Nierenvolumen in den ersten 3 Lebenswochen stark positiv mit den meisten Wachstumsgrößen. Eine besonders gute Korrelation zeigte sich dabei mit den berechneten Parametern Körperoberfläche, Körpergewicht-Körperlängen-Ratio und Körpergewicht-Kopfumfang-Ratio. Die beiden Letzteren wurden hinsichtlich ihrer Korrelation mit der Nierengröße bisher in keiner klinischen Studie untersucht. Signifikante Korrelationen der Nierenparameter mit dem Gestationsalter ergaben sich vereinzelt, vor allem jedoch am 1.-3. Lebenstag. Mittels linearer Regression wurde untersucht, ob das Gestationsalter oder die jeweiligen somatischen Parameter einen stärkeren Einfluss auf die morphologischen Nierenparameter haben. Hierbei ergab sich für den überwiegenden Teil der Analysen innerhalb der ersten drei Lebenswochen ein signifikant stärkerer Zusammenhang mit den Wachstumsgrößen.

Mögliche Gründe für die Diskrepanz zu den Ergebnissen von Holloway et al. könnten die geringe Spanne der somatischen Parameter bei Neugeborenen zur Geburt sowie die in den letzten Jahrzehnten verbesserte technische Ausstattung der Sonographiegeräte sein. Weiterhin untersuchten Holloway et al. die Patienten nur in

der ersten Lebenswoche, während in den anderen Studien größere Untersuchungszeiträume analysiert wurden.

Eine denkbare Erklärung für die stärkere Korrelation mit den somatischen Parametern im Vergleich zum Gestationsalter ist die Vorstellung von einem „harmonischen“ Wachstum bei Neugeborenen. Das bedeutet, dass unabhängig vom Reifealter ein Zusammenhang zwischen der Zunahme der Körpergröße und dem Wachstum der Organe besteht. Auf dieser Vorstellung basiert auch die Aussage von Hotoura et al., dass jeder intrauterine Faktor mit negativer Auswirkung auf das generelle Wachstum, beim Einwirken vor Beendigung der Nephrogenese einen möglicherweise längerfristigen Effekt auf das Nierenwachstum hat (Hotoura et al. 2005).

#### Durchblutungsparameter

Während sich für die Durchblutungsparameter der Nierenarterien keine signifikanten Korrelationen mit dem Gestationsalter zeigten, korrelierte die systolische (U1) und die mittlere Flussgeschwindigkeit (U3) des Truncus coeliacus signifikant mit dem Gestationsalter. Deeg et al. dagegen beschrieben signifikante Korrelationen des Alters mit den Flussgeschwindigkeiten der A. renalis und den Interlobärarterien. In der Studie wurde allerdings nicht das Gestationsalter, sondern das tatsächliche Alter mit großen Intervallen zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten (1.-18. Lebensjahr) analysiert (Deeg et al. 2003).

Bezüglich der somatischen Parameter ist eine Vergleichsanalyse mit anderen Studien schwierig, da es in der Literatur nur wenige Daten gibt. In der vorliegenden Arbeit fiel auf, dass die systolische Flussgeschwindigkeit der linken A. renalis in der ersten Lebenswoche signifikant mit den meisten somatischen Parametern korrelierte (siehe Tabelle 31). Im weiteren Verlauf der Untersuchungen fanden sich vereinzelt signifikante Korrelationen, jedoch ohne eindeutige Tendenz.

Tabelle 31: Bivariate Korrelationsanalyse der systolischen Flussgeschwindigkeit der A. renalis links mit den somatischen Parametern zur U1 und U2; („\*\*“ p<0,05)

systolische Flussgeschwindigkeit	Körpergewicht [kg]	Körperlänge [cm]	Kopfumfang [cm]	Körperoberfläche [m²]	Körpergewicht/Körperlängen-Ratio	Körpergewicht/Kopfumfang Ratio
U1	$r_s = 0,360$ $p = 0,009$ $n = 51$	$r_p = 0,283$ $p = 0,044$ $n = 51$	$r_p = 0,266$ $p = 0,059$ $n = 51$	$r_s = 0,362$ $p = 0,009$ $n = 51$	$r_s = 0,357$ $p = 0,010$ $n = 51$	$r_s = 0,393$ $p = 0,004$ $n = 51$
U2	$r_s = 0,362$ $p = 0,026$ $n = 38$	$r_s = 0,515$ $p = 0,001$ $n = 38$	$r_s = 0,187$ $p = 0,269$ $n = 37$	$r_s = 0,404$ $p = 0,012$ $n = 38$	$r_s = 0,277$ $p = 0,092$ $n = 38$	$r_s = 0,423$ $p = 0,009$ $n = 37$

Mittels linearer Regressionsanalyse konnte im Vergleich mit dem Gestationsalter ein Trend mit teilweise signifikant stärkerem Einfluss der somatischen Parameter auf die Flussgeschwindigkeit nachgewiesen werden (siehe Tabelle 45 des Anhangs). Pezzati et al. fanden signifikant positive Korrelationen der mittleren Flussgeschwindigkeit in den Nierenarterien mit dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht am 4. Lebenstag (Pezzati et al. 1998). Daraus ließe sich schlussfolgern, dass – ähnlich wie bei den morphologischen Parametern - die somatischen Parameter einen stärkeren Einfluss auf die Flussgeschwindigkeiten haben könnten als das Gestationsalter. Allerdings zeigten sich diese Korrelationen nicht für weitere Flussparameter.

### **6.3.2 Nierenretentionsparameter**

Eine normale Nierenfunktion ist wichtig für die Ausscheidung potentiell toxischer Stoffwechselabbauprodukte sowie für die Aufrechterhaltung der Wasser- und Elektrolytbalance des Körpers. Verschiedene Laborparameter werden zur Evaluierung der Nierenfunktion genutzt. Die heutzutage jedoch am meisten bestimmten Parameter sind die Serumkreatinin- und die Harnstoffkonzentration im Blut.

#### Kreatinin

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich signifikant negative Korrelationen des Serumkreatinins, gemessen am 2. beziehungsweise 3. Lebenstag, mit den Nierenvolumina. Mittels linearer Regressionsanalyse wurde der Einfluss des Nierenvolumens, des Gestationsalters, der Flüssigkeitszufuhr und des Körpergewichts auf die Serumkreatininkonzentration untersucht. Hier zeigte sich in allen Modellen eine signifikant größere Abhängigkeit der Kreatininkonzentration vom Nierenvolumen. Rakow et al. fanden keine signifikante Korrelation zwischen dem neonatalen Serumkreatinin und dem Nierenvolumen im Alter von 12 Jahren. Jedoch hatten die Kinder mit den höchsten Kreatininkonzentrationen zur Geburt die kleinsten Nieren im Jugendalter (Rakow et al. 2008).

Aktuell gibt es in der Literatur keine Arbeiten, die die Abhängigkeit der Serumkreatininkonzentration von der Nierengröße untersucht haben.

Drukker et al. beschrieben eine inverse Korrelation des Körpergewichtes und Gestationsalters mit dem Plasmakreatinin in der ersten Lebenswoche (Drukker und Guignard 2002). Zusammenfassend könnte man aus den vorliegenden Ergebnissen schlussfolgern, dass das Plasmakreatinin im Vergleich mit den anderen erwähnten Parametern am stärksten mit dem Nierenvolumen in Beziehung steht.

### Harnstoff

In der Literatur existieren aktuell keine Studien, die den Einfluss der morphologischen Nierenparameter auf die Harnstoffkonzentration im Blut untersuchten. In der vorliegenden Arbeit ergab sich eine signifikant negative Korrelationen der Harnstoffkonzentration mit dem Volumen der linken Niere. In der linearen Regressionsanalyse mit dem Nierenvolumen, Gestationsalter, Körpergewicht, der Kalorienzufuhr sowie der Flüssigkeitszufuhr zeigte sich ein signifikant stärkerer Zusammenhang mit dem Gestationsalter.

Anhand der obigen Ergebnisse könnte man annehmen, dass das Gestationsalter zur Geburt den größten Einfluss auf die postnatale Harnstoffkonzentration im Blut hat. In der bivariaten Korrelation ergab sich eine signifikant negative Beziehung ( $r = -0,698$ ,  $p < 0,001^*$ ) des Gestationsalters mit der Serumharnstoffkonzentration. Dies wurde auch schon in einer Studie von Ridout et al. gezeigt. Die Autoren führten dies auf die mit zunehmendem Reife bessere Verwertung der zugeführten Aminosäuren, welche dem Wachstum und als Energieresource dienen, mit zunehmendem Reifealter zurück. Jedoch wird die Konzentration des Harnstoffs im Blut von vielen weiteren Faktoren beeinflusst (Ridout et al. 2005).

### 6.3.3 Ernährung und Medikamente

#### Ernährung

In der vorliegenden Arbeit korrelierte die applizierte Flüssigkeitsmenge signifikant positiv mit dem Nierenvolumen, allerdings nur in der zweiten Lebenswoche (Tabelle 32).

Tabelle 32: Bivariate Korrelation der totalen Flüssigkeitszufuhr [ml] mit den Nierenvolumina; („\*,“<sup>“</sup>  $p < 0,05$ )

U3	Nierenvolumen li.	Nierenvolumen re.	Nierenvolumen ges.
Flüssigkeit total (KG * Flüssigkeit ml/kgKG)	$r_s = 0,551$ $p = 0,001^*$ $n = 32$	$r_s = 0,630$ $p < 0,001^*$ $n = 34$	$r_s = 0,637$ $p < 0,001^*$ $n = 32$

Die körpergewichtsbezogene Flüssigkeitszufuhr (ml/kgKG) korrelierte jedoch signifikant negativ mit dem Nierenvolumen (linke Niere:  $r = -0,371$ ,  $p = 0,037$ ; rechte Niere:  $r = -0,503$ ,  $p = 0,002$ ), sodass das oben genannte Ergebnis wahrscheinlich aufgrund der positiven Korrelation von Nierenvolumen und Körpergewicht verfälscht wurde.

Festzuhalten gilt, dass der Hydratationszustand einen Einfluss auf die Nierengröße hat und dies bei Beurteilung der Organgröße berücksichtigt werden sollte (Zerin und Blane 1994).

#### Medikamente

Kranke Neugeborene auf einer neonatologischen Intensivstation vereinen häufig mehrere Risikofaktoren, die sich negativ auf die Nierenfunktion und -entwicklung auswirken können. Dazu zählen unter anderem ein geringes Geburtsgewicht infolge intrauteriner Wachstumsretardierung oder Frühgeburtlichkeit, die Gabe potentiell nephrotoxischer Medikamente z.B. nicht-steroidaler antiinflammatorischer Substanzen oder Aminoglykosid- und Glykopeptidantibiotika sowie Vitamin-A-Mangel und Fehlbildungen des Urogenitaltrakts. Medikamentenbedingte Nierenschädigungen werden jedoch häufig übersehen (Puddu et al. 2009, Taber und Mueller 2006).

## Coffeincitrat

Die Inzidenz von Apnoen steigt mit zunehmender Frühgeburtlichkeit und beträgt bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1000g in etwa 85%. Dies erfordert oft eine längerfristige Beatmungstherapie, welche mit den Risiken eines Barotraumas, pulmonaler Infektionen und chronischer Lungenschädigung assoziiert ist. Coffeincitrat nimmt eine wichtige Rolle im Weaning-Prozess der Neugeborenen ein. Es gehört zur Gruppe der Methylxanthine und bewirkt möglicherweise eine Steigerung des Atemantriebs, eine Verringerung der Hyperkapnieschwelle sowie eine gesteigerte Zwerchfellkontraktilität (Charles et al. 2008).

Bislang gibt es keine Studien, in denen der Einfluss einer Coffeincitrattherapie auf die **Nierenmorphologie** untersucht wurde. In der vorliegenden Studie erhielten insgesamt 21 Kinder eine Therapie mit Coffeincitrat. Bei ihnen zeigten sich in den ersten 72 Lebensstunden signifikant kleinere Nierenparameter als bei Neugeborenen, welche keine Therapie benötigten.

Tabelle 33: Morphologische Nierenparameter in Abhängigkeit der Coffeincitrattherapie mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests, („\*“  $p < 0,05$ )

	Coffeincitrat		kein Coffeincitrat		p-Wert
	$\bar{x} \pm SD$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm SD$	<i>n</i>	
Nierenlänge links [mm]	$34 \pm 5$	21	$40 \pm 5$	37	< 0,001*
Nierenlänge rechts [mm]	$35 \pm 5$	21	$38 \pm 5$	38	0,027*
Nierenbreite längs rechts [mm]	$18 \pm 3$	16	$20 \pm 3$	27	0,005*
Nierenbreite quer rechts [mm]	$18 \pm 3$	21	$21 \pm 4$	38	0,006*
Nierenvolumenlinks [cm <sup>3</sup> ]	$6,4 \pm 2,4$	21	$8,6 \pm 2,8$	37	0,006*
Nierenvolumen rechts [cm <sup>3</sup> ]	$6,8 \pm 2,4$	21	$9,3 \pm 3,8$	38	0,009*

Diese Differenzen ließen sich jedoch im weiteren Behandlungsverlauf nicht mehr nachweisen. Bezüglich des Gestationsalters waren die Kinder unter Coffeincitrattherapie signifikant unreifer. In einer Subgruppenanalyse bei sehr unreifen Frühgeborenen (27.-32. SSW) zeigten sich zwischen behandelten und nicht-behandelten Frühgeborenen keine signifikanten Unterschiede. Wahrscheinlich beruhen die Unterschiede der morphologischen Parameter in den ersten 72 Lebensstunden auf der unterschiedlichen Reife der Neugeborenen und hängen weniger mit der Gabe von Coffeincitrat zusammen. Es wäre auch verwunderlich, wenn die Therapie bereits in den ersten Lebensstunden Auswirkungen auf die Organstruktur hätte. Da sich im weiteren Untersuchungsverlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen zeigten, könnte man andererseits der



Überlegung folgen, dass durch die Gabe von Coffeincitrat das Nierenwachstum beschleunigt wird.

In den **dopplersonographischen Untersuchungen** zeigte sich sowohl in der 2. als auch in der 3. Lebenswoche tendenziell eine Zunahme der Flussgeschwindigkeiten (mit vereinzelt signifikanten Ergebnissen) bei Kindern unter Therapie mit Coffeincitrat. So war in der 2. Lebenswoche die systolische und die mittlere Flussgeschwindigkeit im Truncus coeliacus unter Coffeincitrat signifikant höher (siehe Abbildung 13). Zur U4 ließen sich in der linken A. renalis signifikant höhere systolische und mittlere Flussgeschwindigkeiten bei Patienten unter Coffeincitrattherapie messen (siehe Abbildung 14). Robel-Tillig beschrieb eine signifikante Verbesserung der Flussgeschwindigkeiten und eine Abnahme des Gefäßwiderstandes ab einer Dosis von 5-10mg/kgKG (Robel-Tillig 2009b). Allerdings könnte bei den Ergebnissen der vorliegenden Studie das Gestationsalter eine Rolle spielen, da sich die Kinder signifikant bezüglich der Reife und Wachstumsparameter unterscheiden.

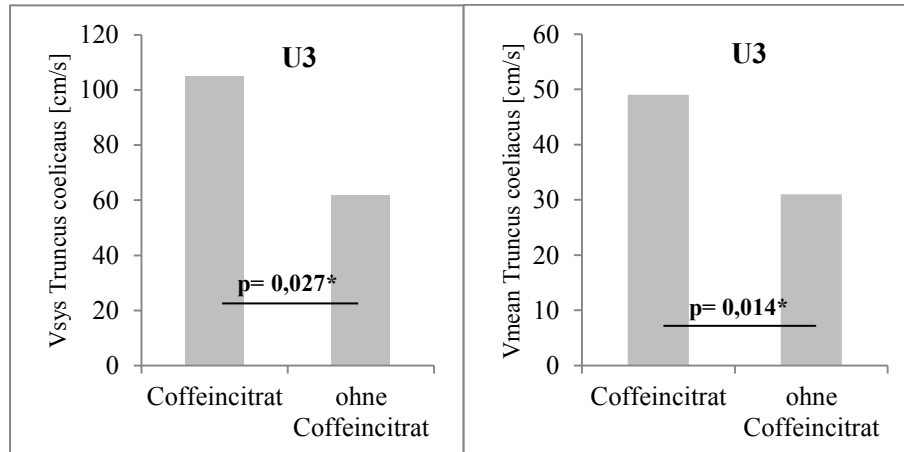


Abbildung 13: Flussgeschwindigkeiten im Truncus coeliacus bei Kindern mit vs. ohne Coffeincitrattherapie mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests; („\*“  $p < 0,05$ )

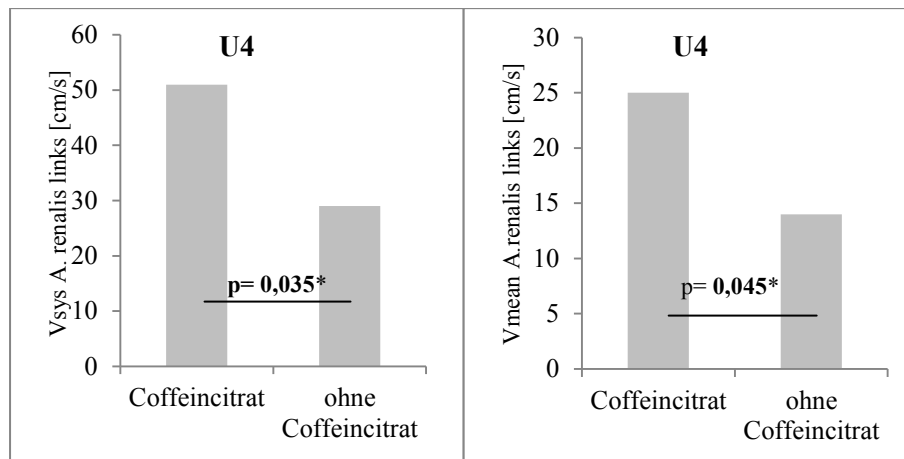


Abbildung 14: Flussgeschwindigkeiten der linken A. renalis bei Kindern mit vs. ohne Coffeincitrattherapie mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests; („\*“  $p < 0,05$ )

### Antibiotika

Neonatologische Risikopatienten werden häufig im Rahmen des stationären Aufenthaltes mit einer Reihe potentiell nephrotoxischer Medikamente behandelt. Dazu zählen insbesondere auch Antibiotika.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 28 Neugeborene mit einem Reifealter von  $32,2 \pm 2,7$  SSW mit einem potentiell nephrotoxischen Antibiotikum wie Ampicillin, Gentamicin, Vancomycin, Cefotaxim sowie Cefuroxim therapiert. In den ersten 3 Lebenstagen unterschieden sich die Kinder bezüglich der Nierenmorphologie noch nicht von Kindern ohne Antibiotikatherapie. Im weiteren Verlauf (U2-U4) zeigten jedoch die Kinder unter Therapie kleinere Nieren. In Tabelle 34 sind die signifikanten Unterschiede dargestellt.

Tabelle 34: Morphologische Nierenparameter in Abhängigkeit der Antibiotikatherapie mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests, („\*“  $p < 0,05$ )

	Antibiotika		keine Antibiotika		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n	
U2					
Nierenbreite quer links [mm]	17 ± 3	11	20 ± 3	28	0,010*
Nierenvolumen links[mm]	6,9 ± 5,8	11	9,0 ± 3,0	27	0,046*
U3					
Nierenlänge rechts [mm]	35 ± 4	9	40 ± 5	25	0,013*
Nierentiefe rechts [mm]	18 ± 2	9	22 ± 4	25	0,008*
Nierenvolumen rechts [cm <sup>3</sup> ]	6,7 ± 2,6	9	9,4 ± 3,5	25	0,033*

Jedoch waren diese Kinder auch signifikant unreifer, weshalb die gefundenen Differenzen wahrscheinlich auch auf die Unreife zurückzuführen sind.

In vielen Studien wurde die Nephrotoxizität vor allem der Aminoglykosid- und Glykopeptidantibiotika beschrieben. Sie äußert sich unter anderem in der Ausbildung eines akuten Nierenversagens. Die nierenschädigende Wirkung der Wirkstoffe scheint jedoch, nach Beendigung der Therapie, reversibel zu sein (Fanos und Cataldi 1999).

Untersuchungen an Ratten zeigten, dass Gentamicin die Entwicklung des Metanephros behindert und zu signifikant strukturellen glomerulären und tubulären Veränderungen führt (Kent et al. 2007).

Konkrete Veränderungen der Organgröße unter Antibiotikatherapie wurden bisher nicht beschrieben.

### **ZNS-Pharmaka und Herz-Kreislauf-Pharmaka**

Aufgrund der Heterogenität des Patientenkollektives und einer geringen Anzahl der mit diesen Medikamenten behandelten Patienten, erfolgte keine statistische Auswertung

## **6.4 Neonatale Morbidität**

### **Infektionen**

Infektionen in der Perinatalzeit sind trotz intensivmedizinischer Betreuung Neugeborener häufig auftretende und klinisch relevante Erkrankungen. Vor allem Frühgeborene sind betroffen. Dabei kann es zum Auftreten von hämodynamischen Veränderungen bis hin zum septischen Schock kommen. Besonders bei Neugeborenen kann dies der Körper oft nur schwer kompensieren.

Bei den *dopplersonographischen Messungen* zeigten sich in der vorliegenden Studie bei Kindern mit vermuteter oder gesicherter Infektion signifikante Veränderungen der Flussparameter des Truncus coeliacus in den ersten 72 Lebensstunden. Bei erkrankten Neugeborenen war die diastolische Flussgeschwindigkeit vergleichsweise gering, während der Pulsatilitätsindex und der Resistenzindex im Vergleich mit Kindern ohne Infektion erhöht waren. Dies widerspricht den Ergebnissen einer Studie von Kempley et al., welche in den ersten 24 Lebensstunden eine signifikant höhere mittlere Flussgeschwindigkeit und einen niedrigeren Pulsatilitätsindex im Truncus coeliacus bei Neugeborenen mit perinataler Infektion fanden (Kempley und Murdoch 2000). Eine andere Studie verfolgte die Blutflussgeschwindigkeiten in der

A. mesenterica superior in den ersten 28 Lebenstagen bei Neugeborenen mit perinataler Infektion. Es zeigten sich signifikant verminderte Flussgeschwindigkeiten und vergleichbare Resistenzindizes in der A. mesenterica superior bei Neugeborenen mit perinataler Infektion als bei nicht-erkrankten Neugeborenen (Murase und Ishida 2006). Die Widersprüche in den Ergebnissen beruhen möglicherweise auf den verschiedenen Studiendesigns, so untersuchten Kempley et al. die Neugeborenen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt, während Murase et al. wiederholt Untersuchungen in den ersten 28 Lebenstagen durchführten. Während eines septischen Schocks scheint es 2 verschiedene Phasen der Hämodynamik zu geben. In der hyperdynamen Phase versucht der Körper über verschiedene Mechanismen wie Sympathikusaktivierung, Steigerung der myokardialen Kontraktionskraft, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, prä- und postkapilläre Vasokonstriktion, Öffnung von Shunts zwischen Arterien und Venen das Herzzeitvolumen zu steigern und somit eine ausreichende Organperfusion aufrecht zu erhalten. Wenn diese Kompensationsmechanismen erschöpft sind, tritt die hypodyne Phase ein, die durch einen Abfall des systemarteriellen Blutdrucks und Herzzeitvolumens und einen Anstieg der Herzfrequenz und des systemischen Gefäßwiderstands eine verminderte Organperfusion bewirkt (Link und Böhm 2006). Ob im septischen Schock immer beide Phasen ablaufen, ist in der Literatur aktuell noch nicht abschließend geklärt. Mithilfe dieser Mechanismen ließen sich möglicherweise auch die Ergebnisdifferenzen erklären. So könnten die gefundenen Ergebnisse von Kempley et al. für das Vorliegen der hyperdynamen Phase, die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und der von Murase et al. eher für eine hypodyne Phase sprechen. Kritisch anzumerken ist, dass in der vorliegenden Studie geschaut wurde, ob die Kinder während des gesamten stationären Aufenthaltes eine Infektion erlitten und danach klassifiziert wurden. Möglicherweise waren daher zum Zeitpunkt der Messung noch nicht alle Kinder von einer Infektion betroffen.

Festzuhalten bleibt jedoch, dass in den Arbeiten bei Kindern mit Infektion wiederholt hämodynamische Veränderungen nachweisbar waren.

Für die dopplersonographischen Untersuchungen der Nierenarterien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kindern ohne Infektion und jenen mit vermuteter oder gesicherter Infektion.

## **Hyperbilirubinämie**

Viele Neugeborene erleiden aufgrund ihrer unreifen Leberfunktion eine Hyperbilirubinämie und müssen deshalb mit Phototherapie behandelt werden.

In der vorliegenden Arbeit hatten Kinder unter Phototherapie tendenziell kleinere *morphologische Organparameter* (vereinzelt signifikant) in den ersten Lebenswochen. In der aktuellen Literatur finden sich keine Studien, die die morphologischen Nierenparameter bei Kindern unter Phototherapie untersucht haben.

Bei *dopplersonographischen Untersuchungen* unter 12-stündiger Phototherapie zeigten Benders et al. eine Zunahme des renalen Gefäßwiderstandes verbunden mit einem Abfall der mittleren renalen Blutflussgeschwindigkeit. Dreißig Minuten nach der Phototherapie erreichten die Flussgeschwindigkeiten bei nicht-beatmeten Frühgeborenen wieder den Ausgangswert, bei beatmeten Frühgeborenen erst etwa nach drei Stunden (Benders et al. 1998). In der vorliegenden Arbeit wurden die dopplersonographischen Untersuchungen nicht unmittelbar während der Phototherapie durchgeführt, stattdessen erfolgte ein genereller Vergleich der Flussparameter zwischen Kindern mit Phototherapie und nicht-behandelten Neugeborenen. Dabei zeigten Neugeborene unter Phototherapie vor allem signifikant geringere Werte für den Resistenz- und Pulsatilitätsindex (U2, U3, U7). Unter physiologischen Bedingungen würde man während der Phototherapie, aufgrund der zunehmendem Flüssigkeitsverluste durch die Wärmestrahlung, eine Vasokonstriktion und damit erhöhte Resistenz- und Pulsatilitätsindizes erwarten. Dass dies in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden konnte, liegt möglicherweise daran, dass die Untersuchungen nicht direkt während der Phototherapie vorgenommen wurden.

## **Atemwegskomplikationen**

In der vorliegenden Studie erlitten 16 Kinder schwere respiratorische Probleme. Dazu zählten ein Atemnotsyndrom III-IV°, eine benötigte Sauerstoffgabe oder CPAP-Ventilation länger als 24 Stunden sowie der Eintritt einer Intubationspflichtigkeit.

Für die *morphologischen Parameter* ergab sich mehrheitlich die Tendenz zu kleineren Nieren bei Kindern mit schweren Atemwegskomplikationen. Diese Unterschiede sind jedoch höchstwahrscheinlich auf das geringere Reifealter der betroffenen Neugeborenen zurückzuführen.

In der aktuellen Literatur finden sich keine Studien des Einflusses von Atemwegskomplikationen auf die Nierenmorphologie.

In den Analysen der *dopplersonographischen Messparameter* ließen sich zwischen Kindern mit und jenen ohne Atemwegsproblemen größtenteils keine Unterschiede darstellen. Ein Trend bezüglich der Unterschiede der Flussgeschwindigkeiten ergab sich auch nicht.

Dies deckt sich mit der Studie von Cleary et al., in der sich in den ersten 3 Lebenswochen keine Differenz der renalen Blutflussgeschwindigkeiten bei Frühgeborenen mit Respiratory Distress-Syndrom (RDS) und gesunden Frühgeborenen (Cleary et al. 1996) zeigte. Jedoch beobachteten van de Bor et al. geringere renale Flussgeschwindigkeiten bei Kindern mit RDS (van de Bor et al. 1990). Da sich die Untersuchungszeitpunkte in den Studien unterscheiden, sind die differierenden Ergebnisse möglicherweise darauf zurückzuführen.

### **Intraventrikuläre Hämorrhagie**

Während die Neugeborenen mit IVH in der ersten Lebenswoche tendenziell kleinere *morphologische Organparameter* hatten, zeigte sich zur U6 und am errechneten Entbindungstermin eher ein Trend zu größeren Nierenvolumina im Vergleich mit Kindern ohne IVH. Signifikant waren die Unterschiede jedoch nicht.

Für die *Durchblutungsparameter* ergab sich beim Vergleich betroffener Kinder mit gesunden Neugeborenen keine eindeutiger Trend.

Um mögliche Folgen einer intraventrikulären Hämorrhagie auf die Nierenentwicklung und -durchblutung zu untersuchen, sind weitere Studien, mit größeren Patientenzahlen, nötig.

### **Retinopathia praematurorum, Harntransportstörung, Operationen**

Aufgrund der geringen Zahl an Kindern, die von einer Retinopathia praematurorum oder Harntransportstörung betroffen waren oder im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine Operation benötigten, wurde keine statistische Auswertung vorgenommen.

In der aktuellen Literatur finden sich keine Angaben bezüglich des Einflusses dieser Störungen auf die Nierenmorphologie und -durchblutung.

## 6.5 Graphische Darstellung der untersuchten Zusammenhänge

In Abbildung 15 wurde versucht, die Ergebnisse der Studie (dunkelgraue Felder) zusammenhängend graphisch darzustellen. Nicht-untersuchte Faktoren sind hellgrau dargestellt und wurden aus Übersichtsgründen nur aufgeführt.

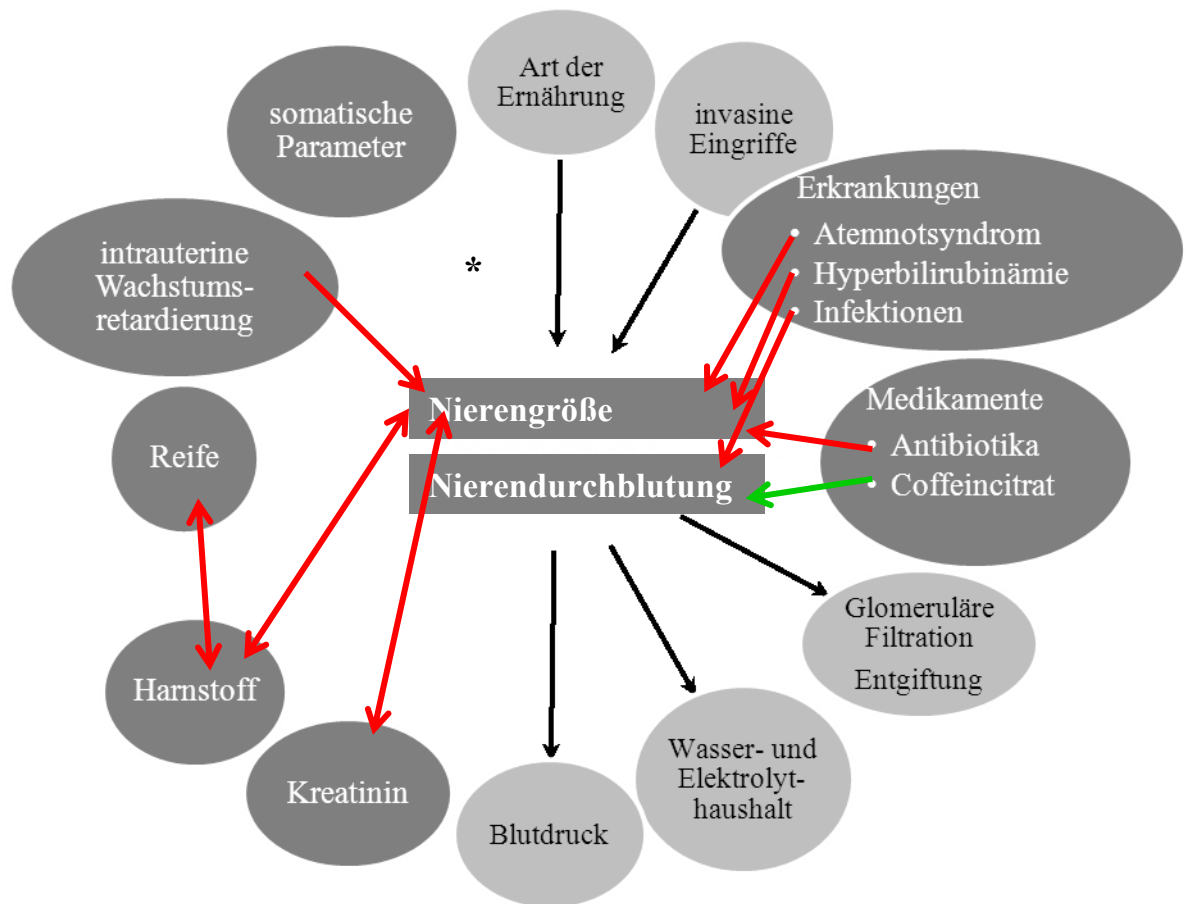


Abbildung 15: Graphische Darstellung der untersuchten Zusammenhänge

Legende:

<span style="color: green;">—</span> positiver Zusammenhang	<span style="color: red;">—</span> negativer Zusammenhang
<span style="background-color: #444; color: white; border-radius: 50%; padding: 2px;"> </span> in Studie untersucht	<span style="background-color: #ccc; color: black; border-radius: 50%; padding: 2px;"> </span> in Studie nicht untersucht
* Korrelation	

## **6.6 Methode/ Studiendesign**

Die Sonographie eignet sich als nicht-invasives Verfahren hervorragend zur Beurteilung der Nierenmorphologie und –durchblutung.

Die sonographischen Untersuchungen wurden während des Aufenthaltes der Neugeborenen auf der neonatologischen Intensivstation oder Post-Intensivstation von den Stationsärzten (Rotationsassistent/Facharzt) durchgeführt. Es ist aus früheren Arbeiten bekannt, dass sowohl zwischen verschiedenen Untersuchern als auch bei verschiedenen Messungen, durchgeführt von einem Untersucher, Abweichungen der Messwerte auftreten können (Schlesinger et al. 1991). Andererseits ist es schwierig sonographische Messungen bei Neugeborenen, welche eine Inkubatorpflege benötigen oder unruhig sind, durchzuführen. Zudem werden die Untersuchungen auch von einer Reihe Faktoren beeinflusst, auf die der Untersucher in der Regel keinen Einfluss nehmen kann. Dazu gehören Darmgasüberlagerung, Hydratationszustand, Medikamentengaben, störende Kleidung, Wunden und Narben, Kabel, Unregelmäßigkeiten der Lage der Nieren und deren Form sowie Abnormalitäten der Wirbelsäule (Zerin und Blane 1994). Eine weitere Fehlerquelle der sonomorphologischen Messungen ist die inkomplette Darstellung des Organs im Schallfenster, weshalb unter Umständen nur eine Schätzung der Messparameter möglich ist. Die hier aufgeführten Gründe könnten als Ursache für die teilweise divergierenden Ergebnisse dieser Arbeit zu aktuell in der Literatur vorliegenden Studien sein.

Auch ist kritisch zu betrachten, dass die vorgesehenen Untersuchungen nicht bei jedem in die Studie aufgenommenen Kind erfolgten, da die Kinder kritisch krank, bereits in andere Kliniken verlegt oder nach Hause entlassen waren.

Trotz der oben aufgeführten Einflussfaktoren spielt die Sonographie, als nicht-invasives, bettseitig und unabhängig von der Organfunktion anwendbares Verfahren zur Detektion von Organabnormalitäten, vor allem in der Kinderheilkunde, eine entscheidende Rolle.



## 7 Schlussfolgerungen

Die in Kapitel 3 gestellten Fragen dieser longitudinalen prospektiven monozentrischen Studie können folgendermaßen beantwortet werden.

*1. Gibt es in den ersten Lebenswochen Unterschiede der sonographisch erfassbaren Nierenparameter bei Neugeborenen mit unterschiedlichem Gestationsalter zur Geburt?*

**Morphologische Nierenparameter:** Während der ersten Lebenswoche zeigten sehr unreife Frühgeborene (27.-32. SSW bzw. 27.-33. SSW) tendenziell (teilweise signifikant) geringere morphologische Nierenparameter beim Vergleich mit reiferen NG (Gruppen 33.-35. SSW/36.-41. SSW beziehungsweise 34.-38. SSW). Am errechneten Entbindungstermin konnten keine signifikanten Differenzen zwischen den unterschiedlichen Reifegruppen herausgestellt werden. Dies lässt ein stärkeres Nierenwachstum bei unreiferen NG, möglicherweise durch eine extrauterin fortlaufende Nephrogenese oder eine Nephronhypertrophie vermuten. Weitere Studien, am besten mit histomorphologischen Untersuchungen und über einen längeren Untersuchungszeitraum könnten die Ursache der Wachstumsdynamik klären.

**Durchblutungsparameter:** In den ersten 2 Lebenswochen waren die Flussgeschwindigkeiten in den Nierenarterien bei NG der 34.-38. SSW höher und fielen anschließend im Vergleich mit NG der 27.-33. SSW auf niedrigere Werte ab. Die Flussparameter im Truncus coeliacus waren bis zum 3 Lebenstag bei den reiferen FG höher und stiegen anschließend bei den unreiferen auf höhere Werte an. Aber der U4 kam es zu einer Annäherung der Messwerte im Gruppenvergleich. Es zeigt sich in den ersten Lebenswochen eine Anpassung der Flussgeschwindigkeiten in den Nierenarterien und im Truncus coeliacus bei sehr unreifen Neugeborenen.

*2. Bestehen nach der Geburt Zusammenhänge zwischen sonographisch erfassbaren Nierenparametern und dem Gestationsalter sowie somatischen Größen des Neugeborenen?*

**Morphologische Nierenparameter:**

Es zeigten sich signifikant positive Korrelationen der morphologischen Nierenparameter mit dem Gestationsalter und den somatischen Parametern. In der

linearen Regression stellte sich der Einfluss der somatischen Parameter signifikant stärker dar.

**Durchblutungsparameter:** Für die Flussgeschwindigkeiten ergaben sich nur vereinzelt signifikante Korrelationen mit dem Gestationsalter. Die systolische Flussgeschwindigkeit der linken Nierenarterie korrelierte in der ersten Lebenswoche signifikant positiv mit den somatischen Parametern.

Diese Ergebnisse implizieren, dass somatische Parameter in den ersten Lebenswochen besser als Prädiktoren für die Nierenmorphologie und möglicherweise auch Nierendurchblutung geeignet sind als das Reifealter.

### *3. Beeinflussen die neonatale Morbidität und die Art der neonatologischen Intensivtherapie die sonographisch erfassbaren Nierenparameter in den ersten Lebenswochen?*

Eine Auswirkung der neonatalen Morbidität auf die erfassten Nierenparameter konnte nicht festgestellt werden.

Neugeborene unter Coffeincitrattherapie, zeigten in den ersten 3 Lebenstagen signifikant kleinere Nieren und tendenziell (tlw. signifikant) höhere Flussgeschwindigkeiten. Unter Antibiotikatherapie stellten sich die Nieren vor allem in der 2. und 3. Lebenswoche (tlw. signifikant) kleiner dar.

### *4. Gibt es einen Zusammenhang der Nierenretentionsparameter mit den sonographisch erhobenen morphologischen Nierenparametern ?*

Das Nierenvolumen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Kreatininkonzentration im Plasma. Für die Harnstoffkonzentration stellte sich eher ein Zusammenhang mit dem Gestationsalter heraus.

Möglicherweise ist die Kreatininkonzentration daher ein genauerer Marker für die Nierenfunktion als die Harnstoffkonzentration.

Insgesamt ist die postnatale Nierenentwicklung ein sehr komplexes und aktuell noch nicht detailliert erforschtes Thema. Da aber viele Risiken mit einer fehlerhaften Nierenentwicklung assoziiert sind, sollte die Nierenmorphologie und –funktion besonders bei frühgeborenen Kindern konsequent und engmaschig von postnatal bis ins Erwachsenenalter kontrolliert werden. Dies sollte in weiteren Studien untersucht werden.

## 8 Literatur- und Quellenverzeichnis

2005. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. United States, 991-999.
- Abe Y, Mizuno K, Horie H, Matsumoto M, Yamaoka A, Mizutani K, Takeuchi T, Iikura Y. 2002. Potter sequence complicated by congenital cystic lesion of the bladder. Am J Perinatol, 19 (5):267-272.
- Ahn Y, Garruto RM. 2008. Estimations of body surface area in newborns. Acta Paediatr, 97 (3):366-370.
- Al-Imam OA, Al-Nsour NM, Al-Khulaifat S. 2008. Which is the best way of performing a Micturating Cystourethrogram in children? Saudi J Kidney Dis Transpl, 19 (1):20-25.
- Algin O. 2011. A new contrast media for functional MR urography: Gd-MAG3. Med Hypotheses. 2011 Elsevier Ltd.
- Arbeiter K. 2008. Neonate or preterm infants with acute renal failure - generally undertreated? Wien Klin Wochenschr, 120 (5-6):125-127.
- Auron A, Mhanna MJ. 2006. Serum creatinine in very low birth weight infants during their first days of life. J Perinatol, 26 (12):755-760.
- Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. 2006. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. Nat Clin Pract Nephrol. England, 700-707.
- Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. 1989. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. BMJ, 298 (6673):564-567.
- Bassan H, Trejo LL, Kariv N, Bassan M, Berger E, Fattal A, Gozes I, Harel S. 2000. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. Pediatr Nephrol, 15 (3-4):192-195.
- Baum N, Dichoso CC, Carlton CE. 1975. Blood urea nitrogen and serum creatinine. Physiology and interpretations. Urology, 5 (5):583-588.
- Benders MJ, van Bel F, van de Bor M. 1998. The effect of phototherapy on renal blood flow velocity in preterm infants. Biol Neonate, 73 (4):228-234.
- Blane CE, Bookstein FL, DiPietro MA, Kelsch RC. 1985. Sonographic standards for normal infant kidney length. AJR Am J Roentgenol, 145 (6):1289-1291.

- Brenner BM, Chertow GM. 1994. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis*. United States, 171-175.
- Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJ. 1986. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. *J Pediatr*, 109 (4):698-707.
- Charles BG, Townsend SR, Steer PA, Flenady VJ, Gray PH, Shearman A. 2008. Caffeine citrate treatment for extremely premature infants with apnea: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*, 30 (6):709-716.
- Chen Y, Lasaitiene D, Friberg P. 2004. The renin-angiotensin system in kidney development. *Acta Physiol Scand*, 181 (4):529-535.
- Cleary GM, Higgins ST, Merton DA, Cullen JA, Gottlieb RP, Baumgart S. 1996. Developmental changes in renal artery blood flow velocity during the first three weeks of life in preterm neonates. *J Pediatr*, 129 (2):251-257.
- de Bruyn R, Gordon I. 2001. Postnatal investigation of fetal renal disease. *Prenat Diagn*, 21 (11):984-991.
- de Vries L, Levene MI. 1983. Measurement of renal size in preterm and term infants by real-time ultrasound. *Arch Dis Child*, 58 (2):145-147.
- Deeg KH, Wörle K, Wolf A. 2003. [Doppler sonographic estimation of normal values for flow velocity and resistance indices in renal arteries of healthy infants]. *Ultraschall Med*, 24 (5):312-322.
- Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H. 1985. Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol*, 15 (1):38-43.
- Dotsch J, Plank C, Amann K. 2012. Fetal programming of renal function. *Pediatr Nephrol*, 27 (4):513-520.
- Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. 2009. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant*, 24 (1):142-148.
- Drukker A, Guignard JP. 2002. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr*, 14 (2):175-182.

- El-Dahr SS, Aboudehen K, Saifudeen Z. 2008. Transcriptional control of terminal nephron differentiation. *Am J Physiol Renal Physiol*, 294 (6):F1273-1278.
- Fanos V, Cataldi L. 1999. Antibacterial-induced nephrotoxicity in the newborn. *Drug Saf*, 20 (3):245-267.
- Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. 1993. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*, 23 (6):478-480.
- Fritz GA, Riccabona M, Bohdal G, Quehenberger F. 2003. [Accuracy of renal volume assessment in children by three-dimensional sonography]. *Rofo*, 175 (4):540-546.
- Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. 2000. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age  $\leq$  32 weeks. *Pediatr Nephrol*, 15 (1-2):119-124.
- Giapros V, Drougia A, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. 2006. Kidney growth in small-for-gestational-age infants: Evidence of early accelerated renal growth. *Nephrol Dial Transplant*, 21 (12):3422-3427.
- Gordon I, Riccabona M. 2003. Investigating the newborn kidney: update on imaging techniques. *Semin Neonatol*, 8 (4):269-278.
- Gubhaju L, Sutherland MR, Black MJ. 2011. Preterm birth and the kidney: implications for long-term renal health. *Reprod Sci. United States*, 322-333.
- Hanlo PW, Peters RJ, Gooskens RH, Heethaar RM, Keunen RW, van Huffelen AC, Tulleken CA, Willemse J. 1995. Monitoring intracranial dynamics by transcranial Doppler--a new Doppler index: trans systolic time. *Ultrasound Med Biol*, 21 (5):613-621.
- Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. 1992. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol*, 99 (4):296-301.
- Holloway H, Jones TB, Robinson AE, Harpen MD, Wiseman HJ. 1983. Sonographic determination of renal volumes in normal neonates. *Pediatr Radiol*, 13 (4):212-214.
- Hotoura E, Argyropoulou M, Papadopoulou F, Giapros V, Drougia A, Nikolopoulos P, Andronikou S. 2005. Kidney development in the first year of life in small-for-gestational-age preterm infants. *Pediatr Radiol*, 35 (10):991-994.

- Huang HP, Tsai IJ, Lai YC, Cheng CH, Tsau YK. 2007. Early postnatal renal growth in premature infants. *Nephrology (Carlton)*, 12 (6):572-575.
- Jelen Z. 1993. The value of ultrasonography as a screening procedure of the neonatal urinary tract: a survey of 1021 infants. *Int Urol Nephrol*, 25 (1):3-10.
- Jones MD, Gresham EL, Battaglia FC. 1972. Urinary flow rates and urea excretion rates in newborn infants. *Biol Neonate*, 21 (5):321-329.
- Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. 2010. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol*, 25 (3):499-507.
- Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. 2003. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med*, 348 (2):101-108.
- Kempley ST, Murdoch E. 2000. Splanchnic haemodynamic disturbances in perinatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 83 (2):F139-142.
- Kempley ST, Gamsu HR, Nicolaides KH. 1993. Renal artery blood flow velocity in very low birthweight infants with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child*, 68 (5 Spec No):588-590.
- Kent AL, Maxwell LE, Koina ME, Falk MC, Willenborg D, Dahlstrom JE. 2007. Renal glomeruli and tubular injury following indomethacin, ibuprofen, and gentamicin exposure in a neonatal rat model. *Pediatr Res*, 62 (3):307-312.
- Kent AL, Jyoti R, Robertson C, Gonsalves L, Meskell S, Shadbolt B, Falk MC. 2009. Does extreme prematurity affect kidney volume at term corrected age? *J Matern Fetal Neonatal Med. England*, 435-438.
- Kher K. 1992. Neonatal Renal Function. In: Kher K, Makker S, Hrsg. *Clinical Pediatric Nephrology. Erste Aufl. McGraw-Hill*, 427-443.
- Kitchens DM, Herndon CD. 2009. Postnatal imaging of antenatal hydronephrosis. *ScientificWorldJournal*, 9:393-399.
- Kolarovszka H, Zibolen M, Stavel M, Matasova K, Kolarovszki B, Ciljak M, Baska T. 2008. Assessment of renal circulation in small for gestational age and appropriate for gestational age term newborns: a prospective study. *J Clin Ultrasound*, 36 (4):200-203.
- Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G, System FIHSGotCPS. 2001. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*, 108 (2):E35.

- Kusuda S, Kim TJ, Miyagi N, Shishida N, Iitani H, Tanaka Y, Yamairi T. 1999. Postnatal change of renal artery blood flow velocity and its relationship with urine volume in very low birth weight infants during the first month of life. *J Perinat Med*, 27 (2):107-111.
- Link A, Böhm M. 2006. Schock. In: Siegenthaler W, Blum HE, Hrsg. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 683-694.
- Luyckx VA, Brenner BM. 2005. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int Suppl*, (97):S68-77.
- Mackenzie HS, Brenner BM. 1995. Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension? *Am J Kidney Dis*, 26 (1):91-98.
- Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. 2000. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int. United States*, 770-773.
- Michel SC, Forster I, Seifert B, Willi UV, Huisman TA. 2004. Renal dimensions measured by ultrasonography in children: variations as a function of the imaging plane and patient position. *Eur Radiol*, 14 (8):1508-1512.
- Modi N. 2004. Management of fluid balance in the very immature neonate. *Archives of Disease in Childhood*, 89 (2):108-111.
- Moritz K. 2008. *Morphological Development of the Mammalian Kidney. Factors Influencing Mammalian Kidney Development: Implications for Health in Adult Life*. Erste Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1-9.
- Murase M, Ishida A. 2006. Echocardiographic assessment of early circulatory status in preterm infants with suspected intrauterine infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 91 (2):F105-110.
- Nasrallah F, Feki M, Kaabachi N. 2010. Creatine and creatine deficiency syndromes: biochemical and clinical aspects. *Pediatr Neurol*, 42 (3):163-171.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. 1978. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*, 92 (4):529-534.
- Pezzati M, Danesi G, Pozzessere A, Cosenza EB, Rubaltelli FF. 1998. Renal blood flow velocity in preterm and term neonates during the fourth day of life: changes in relation to gestational age and birth weight. *Biol Neonate*, 73 (1):19-23.

- Pokharel RP, Uetani Y, Tsuneishi S, Nakamura H. 1997. Neonatal renal artery blood flow velocities using color Doppler ultrasonography. *Kobe J Med Sci*, 43 (1):1-12.
- Puddu M, Fanos V, Podda F, Zaffanello M. 2009. The kidney from prenatal to adult life: perinatal programming and reduction of number of nephrons during development. *Am J Nephrol*. Switzerland: 2009 S. Karger AG, Basel., 162-170.
- Rakow A, Johansson S, Legnevall L, Sevastik R, Celsi G, Norman M, Vanpée M. 2008. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. *Pediatr Nephrol*, 23 (8):1309-1315.
- Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, Thureen PJ. 2005. Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250 g. *J Perinatol*, 25 (2):130-133.
- Robel-Tillig E. 2009a. Grundlagen der Dopplersonographie. In: Robel-Tillig E, Hrsg. *Dopplersonographie in der Neonatologie*. Erste Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2-3.
- Robel-Tillig E. 2009b. Dopplersonographische Untersuchung renaler Gefäße. In: Robel-Tillig E, Hrsg. *Dopplersonographie in der Neonatologie*. Erste Aufl. Springer-Verlag Heidelberg, 160-171.
- Rostand SG. 2003. Oligonephronia, primary hypertension and renal disease: 'is the child father to the man?'. *Nephrol Dial Transplant*, 18 (8):1434-1438.
- Sadler T. 2003. Urogenitalsystem. In: Sadler T, Hrsg. *Medizinische Embryologie*. Zehnte Aufl. Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag, 277-284.
- Sargent MA, Long G, Karmali M, Cheng SM. 1997. Interobserver variation in the sonographic estimation of renal volume in children. *Pediatr Radiol*, 27 (8):663-666.
- Schaefer F. 2007. Nephrologie. In: Mayatepek E, Hrsg. *Pädiatrie*. München: Elsevier-Verlag, 683-688.
- Schlesinger AE, Hedlund GL, Pierson WP, Null DM. 1987. Normal standards for kidney length in premature infants: determination with US. *Work in progress. Radiology*, 164 (1):127-129.
- Schlesinger AE, Hernandez RJ, Zerlin JM, Marks TI, Kelsch RC. 1991. Interobserver and intraobserver variations in sonographic renal length measurements in children. *AJR Am J Roentgenol*, 156 (5):1029-1032.



- Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, Damgaard IN, Mau Kai C, Olgaard K, Main KM. 2005. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int*, 68 (2):731-740.
- Schmidt IM, Main KM, Damgaard IN, Mau C, Haavisto AM, Chellakooty M, Boisen KA, Petersen JH, Scheike T, Olgaard K. 2004. Kidney growth in 717 healthy children aged 0-18 months: a longitudinal cohort study. *Pediatr Nephrol*, 19 (9):992-1003.
- Schreuder M, Delemarre-van de Waal H, van Wijk A. 2006. Consequences of intrauterine growth restriction for the kidney. *Kidney Blood Press Res*. Switzerland: 2006 S. Karger AG, Basel., 108-125.
- Scott JE, Hunter EW, Lee RE, Matthews JN. 1990. Ultrasound measurement of renal size in newborn infants. *Arch Dis Child*, 65 (4 Spec No):361-364.
- Singh GR, Hoy WE. 2004. Kidney volume, blood pressure, and albuminuria: findings in an Australian aboriginal community. *Am J Kidney Dis*, 43 (2):254-259.
- Solhaug MJ, Bolger PM, Jose PA. 2004. The developing kidney and environmental toxins. *Pediatrics*, 113 (4 Suppl):1084-1091.
- Soyupak SK, Narli N, Yapicioglu H, Satar M, Aksungur EH. 2002. Sonographic measurements of the liver, spleen and kidney dimensions in the healthy term and preterm newborns. *Eur J Radiol*, 43 (1):73-78.
- Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent AL, Dahlstrom JE, Horne RS, Hoy WE, Bertram JF, Black MJ. 2011. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol*. United States: 2011 by the American Society of Nephrology, 1365-1374.
- Swischuk L. 2003. Genitourinary Tract And Adrenal Glands. In: Swischuk L, Hrsg. *Imaging of the newborn, infant, and young child*. Fünfte Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 590-594.
- Taber SS, Mueller BA. 2006. Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin*, 22 (2):357-374, viii.
- Thayyil S, Sheik S, Kempley ST, Sinha A. 2008. A gestation- and postnatal age-based reference chart for assessing renal function in extremely premature infants. *J Perinatol*, 28 (3):226-229.

- Toth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. 2000. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 14 (3):227-239.
- Tucker J, McGuire W. 2004. Epidemiology of preterm birth. *BMJ*, 329 (7467):675-678.
- Tulassay T, Vasarhelyi B. 2002. Birth weight and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 11 (3):347-352.
- van de Bor M, van Bel F, Guit GL, Schipper J. 1990. Renal blood flow velocity in preterm infants with severe respiratory distress syndrome. *J Pediatr*, 117 (5):785-788.
- Vanderheyden T, Kumar S, Fisk NM. 2003. Fetal renal impairment. *Semin Neonatol. England*, 279-289.
- Vogt B, MacRae Dell K, Davis I. 2006. The Kidney and Urinary Tract. In: Martin R, Fanaroff A, Walsh M, Hrsg. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. Achte Aufl. Philadelphia: Mosby Elsevier, 1659-1668.
- Vujic A, Kosutic J, Bogdanovic R, Prijic S, Milicic B, Igrutinovic Z. 2007. Sonographic assessment of normal kidney dimensions in the first year of life-a study of 992 healthy infants. *Pediatr Nephrol*, 22 (8):1143-1150.
- Vuohelainen T, Ojala R, Virtanen A, Holm P, Tammela O. 2008. Predictors of delayed first voiding in newborn. *Acta Paediatr*, 97 (7):904-908.
- Vuohelainen T, Ojala R, Virtanen A, Laatta J, Mörsky P, Uotila J, Tammela O. 2007. Predictors of AVP and TSH levels and the timing of first voiding in the newborn. *Pediatr Res*, 62 (1):106-110.
- Wani M, Kalra V, Agarwal SK. 2004. Low birth weight and its implication in renal disease. *J Assoc Physicians India*, 52:649-652.
- Woods LL, Rasch R. 1998. Perinatal ANG II programs adult blood pressure, glomerular number, and renal function in rats. *Am J Physiol*, 275 (5 Pt 2):R1593-1599.
- Yildirim H, Gungor S, Cihangiroglu MM, Aygun AD. 2005. Doppler studies in normal kidneys of preterm and term neonates: changes in relation to gestational age and birth weight. *J Ultrasound Med*, 24 (5):623-627.
- Yiu V, Buka S, Zurakowski D, McCormick M, Brenner B, Jabs K. 1999. Relationship between birthweight and blood pressure in childhood. *Am J Kidney Dis*, 33 (2):253-260.

- Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. 2006. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension*, 47 (3):502-508.
- Zerin JM, Blane CE. 1994. Sonographic assessment of renal length in children: a reappraisal. *Pediatr Radiol*, 24 (2):101-106.
- Zerin JM, Meyer RD. 2000. Sonographic assessment of renal length in the first year of life: the problem of "spurious nephromegaly". *Pediatr Radiol*, 30 (1):52-57.

## 9 Anhang

### Inhaltsverzeichnis Anhang

Tabelle 35.....	94
Tabelle 36.....	95
Tabelle 37.....	95
Tabelle 38.....	96
Tabelle 39.....	97
Tabelle 40.....	97
Tabelle 41.....	98
Tabelle 42.....	100
Tabelle 43.....	101
Tabelle 44.....	102
Tabelle 45.....	102
Tabelle 46.....	103
Tabelle 47.....	104

Tabelle 35: Somatische Parameter im Gesamtkollektiv zur U1-U4

	<b>U1</b>	<b>U2</b>	<b>U3</b>	<b>U4</b>
	x ± SD (n= 59)	x ± SD (n= 41)	x ± SD (n= 34)	x ± SD (n= 24)
Gestationsalter [SSW]	34,1 ± 3,0 $\bar{x}$ = 34,0	33,7 ± 3,0 $\bar{x}$ = 34,0	33,1 ± 2,6 $\bar{x}$ = 33,5	33,4 ± 3,0 $\bar{x}$ = 34,0
Körpergewicht [g]	2018 ± 705	1830 ± 567	1775 ± 470	1969 ± 550
Körperlänge [cm]	44,1 ± 4,4	43,0 ± 4,2	43,5 ± 4,	43,8 ± 3,8
Kopfumfang [cm]	30,9 ± 2,9	30,5 ± 2,6	30,2 ± 2,5	31,6 ± 3,2
Körperoberfläche [m²]	0,16 ± 0,03	0,15 ± 0,03	0,15 ± 0,03	0,15 ± 0,03

Tabelle 36: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der somatischen Parameter in den Subgruppen 27.-33. SSW und 34.-38. SSW zur U1-U6, Gruppenunterschiede mit Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben; („,\*“  $p < 0,05$ )

	U1			U2			U3			U4			U5			U6		
	27-33 SSW $x \pm SD$ (n= 20)	34-38 SSW $x \pm SD$ (n= 34)	p- Wert	27-33 SSW $x \pm SD$ (n= 15)	34-38 SSW $x \pm SD$ (n= 24)	p-Wert	27-33 SSW $x \pm SD$ (n= 15)	34-38 SSW $x \pm SD$ (n= 19)	p-Wert	27-33 SSW $x \pm SD$ (n= 11)	34-38 SSW $x \pm SD$ (n= 13)	p-Wert	27-33 SSW $x \pm SD$ (n= 13)	34-38 SSW $x \pm SD$ (n= 5)	p-Wert	27-33 SSW $x \pm SD$ (n= 12)	34-38 SSW $x \pm SD$ (n= 1)	p-Wert
Gestations- alter [SSW]	30,9 $\pm$ 1,9	35,2 $\pm$ 1,3		30,8 $\pm$ 2,0	34,9 $\pm$ 1,4		30,8 $\pm$ 2,2	34,8 $\pm$ 1,1		31,0 $\pm$ 2,4	35,5 $\pm$ 1,5		30,8 $\pm$ 2,1	34,6 $\pm$ 0,9		29,6 $\pm$ 2	34	
Körper- länge [cm]	39,8 $\pm$ 2,9	45,6 $\pm$ 2,4	<0,001*	39,4 $\pm$ 4,0	44,7 $\pm$ 1,8	<0,001*	39,8 $\pm$ 3,7	45,9 $\pm$ 1,8	<0,001*	41,2 $\pm$ 3,8	46,0 $\pm$ 2,0	0,001*	42,6 $\pm$ 2,9	45,0 $\pm$ 1,7	0,093	42,4 $\pm$ 3	45,5	#
Körper- gewicht[g]	1419 $\pm$ 362	2159 $\pm$ 380	<0,001*	1385 $\pm$ 405	1998 $\pm$ 222	<0,001*	1400 $\pm$ 387	2071 $\pm$ 282	<0,001*	1704 $\pm$ 414	2273 $\pm$ 183	<0,001*	1793 $\pm$ 499	2260 $\pm$ 229	0,091	1910 $\pm$ 457	2250	#
Kopfum- fang [cm]	28,3 $\pm$ 2,5	31,9 $\pm$ 1,6	<0,001*	28,4 $\pm$ 2,6	31,2 $\pm$ 1,2	<0,001*	28,1 $\pm$ 2,4	31,6 $\pm$ 1,2	<0,001*	30,8 $\pm$ 4,5	32,3 $\pm$ 1,1	0,007*	30,3 $\pm$ 2,9	31,7 $\pm$ 0,4	0,366	29,6 $\pm$ 3,0	33,0	#
Körperober- fläche [m <sup>2</sup> ]	0,12 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,02	<0,001*	0,12 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,01	<0,001*	0,12 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,01	<0,001*	0,13 $\pm$ 0,04	0,17 $\pm$ 0,01	<0,001*	0,14 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,01	0,114	0,15 $\pm$ 0,02	0,17	#

Legende: # Aufgrund des kleinen Patientenkollektives erfolgte keine statistische Analyse.

Tabelle 37: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung des Gestationsalters und der somatischen Parameter in den Gruppen 27.-32. SSW, 33.-35. SSW und 36.-41. SSW zur U1, U2 sowie U7 mittels Kruskal-Wallis-Test; („,\*“  $p < 0,05$ )

	U1				U2				U7			
	27-32 SSW $x \pm SD$ (n= 14)	33-35 SSW $x \pm SD$ (n= 26)	36-41 SSW $x \pm SD$ (n= 19)	p-Wert	27-32 SSW $x \pm SD$ (n= 11)	33-35 SSW $x \pm SD$ (n= 20)	36-41 SSW $x \pm SD$ (n= 10)	p-Wert	27-32 SSW $x \pm SD$ (n= 11)	33-35 SSW $x \pm SD$ (n= 14)	36-41 SSW $x \pm SD$ (n= 19)	p-Wert
Gestationsalter [SSW]	30,1 $\pm$ 1,7	33,9 $\pm$ 0,8	37,3 $\pm$ 1,6		30,1 $\pm$ 2,0	33,8 $\pm$ 0,8	37,3 $\pm$ 1,7		29,7 $\pm$ 2,0	33,8 $\pm$ 0,9	37,3 $\pm$ 1,6	
Körperlänge [g]	39,0 $\pm$ 3,0	44,3 $\pm$ 2,2	47,6 $\pm$ 4,0	<0,001*	38,4 $\pm$ 4,1	44,6 $\pm$ 2,1	45,2 $\pm$ 3,6	<0,001*	44,5 $\pm$ 2,5	45,6 $\pm$ 1,4	48,4 $\pm$ 3,2	0,005*
Körpergewicht[cm]	1307 $\pm$ 356	2010 $\pm$ 305	2555 $\pm$ 826	<0,001*	1274 $\pm$ 416	1960 $\pm$ 242	2182 $\pm$ 749	<0,001*	2423 $\pm$ 157	2343 $\pm$ 200	2666 $\pm$ 706	0,630
Kopfumfang [cm]	27,4 $\pm$ 2,3	31,3 $\pm$ 1,3	33,1 $\pm$ 2,4	<0,001*	27,6 $\pm$ 2,5	31,2 $\pm$ 1,3	32,0 $\pm$ 2,3	<0,001*	32,4 $\pm$ 1,1	32,1 $\pm$ 1,8	33,6 $\pm$ 2,0	0,073
Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]	0,12 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,04	<0,001*	0,11 $\pm$ 0,03	0,15 $\pm$ 0,01	0,16 $\pm$ 0,03	<0,001*	0,17 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,01	0,19 $\pm$ 0,00	0,516

Tabelle 38: Seitenvergleich im Untersuchungsverlauf U2 – U7 unter Angabe von Ergebnissen des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests („\*“ p<0,05)

U2	links			rechts			p-Wert
	n	x ± SD	x <sub>min</sub> - x <sub>max</sub>	n	x ± SD	x <sub>min</sub> - x <sub>max</sub>	
Nierenlänge [mm]	40	38 ± 5	26 - 48	41	37 ± 5	25 - 49	0,327
Nierenbreite längs [mm]	34	20 ± 3	12 - 27	34	19 ± 3	12 - 23	0,086
Nierenbreite quer [mm]	39	19 ± 3	12 - 28	39	20 ± 3	13 - 29	<b>0,003*</b>
Nierentiefe [mm]	41	22 ± 3	14 - 29	40	22 ± 4	14 - 35	0,993
Nierenvolumen [cm <sup>3</sup> ]	38	8,4 ± 3,2	2,9 - 19,0	39	9,2 ± 3,8	2,8 - 21,6	<b>0,046*</b>

U3	links			rechts			p-Wert
	n	x ± SD	x <sub>min</sub> - x <sub>max</sub>	n	x ± SD	x <sub>min</sub> - x <sub>max</sub>	
Nierenlänge [mm]	33	38 ± 6	25 - 49	34	39 ± 6	30 - 51	0,312
Nierenbreite längs [mm]	30	20 ± 2	14 - 24	30	19 ± 3	14 - 25	0,860
Nierenbreite quer [mm]	33	18 ± 3	13 - 28	34	20 ± 4	13 - 28	<b>0,043*</b>
Nierentiefe [mm]	34	22 ± 4	15 - 31	34	21 ± 4	14 - 28	0,423
Nierenvolumen [cm <sup>3</sup> ]	32	7,9 ± 2,8	3,8 - 13,8	34	8,7 ± 3,5	2,9 - 15,7	<b>0,027*</b>

U4	links			rechts			p-Wert
	n	x ± SD	x <sub>min</sub> - x <sub>max</sub>	n	x ± SD	x <sub>min</sub> - x <sub>max</sub>	
Nierenlänge [mm]	24	42 ± 4	32 - 49	24	42 ± 5	31 - 51	0,821
Nierenbreite längs [mm]	22	20 ± 3	16 - 25	22	20 ± 2	16 - 24	0,763
Nierenbreite quer [mm]	24	20 ± 4	12 - 30	23	20 ± 3	13 - 25	<b>0,339*</b>
Nierentiefe [mm]	24	23 ± 4	16 - 30	23	22 ± 3	16 - 28	0,131
Nierenvolumen [cm <sup>3</sup> ]	24	9,9 ± 3,0	3,8 - 16,0	23	9,7 ± 3,0	4,6 ± 15,9	0,693

U5	links			rechts			p-Wert
	n	x ± SD	x <sub>min</sub> - x <sub>max</sub>	n	x ± SD	x <sub>min</sub> - x <sub>max</sub>	
Nierenlänge [mm]	18	39 ± 4	32 - 47	18	39 ± 5	31 - 47	0,776
Nierenbreite längs [mm]	14	20 ± 3	16 - 24	13	21 ± 4	14 - 28	0,649
Nierenbreite quer [mm]	17	20 ± 3	13 - 26	18	21 ± 3	15 - 25	0,134
Nierentiefe [mm]	17	21 ± 4	16 - 31	18	21 ± 4	16 - 29	0,875
Nierenvolumen [cm <sup>3</sup> ]	16	8,7 ± 3,1	4,5 - 16,0	16	9,3 ± 3,1	5,2 - 17,1	0,569

U6	links			rechts			p-Wert
	n	x ± SD	x <sub>min</sub> - x <sub>max</sub>	n	x ± SD	x <sub>min</sub> - x <sub>max</sub>	
Nierenlänge [mm]	13	41 ± 5	33 - 49	13	40 ± 5	32 - 46	0,076
Nierenbreite längs [mm]	10	22 ± 4	17 - 30	10	18 ± 4	14 - 21	0,005
Nierenbreite quer [mm]	12	18 ± 4	13 - 26	12	20 ± 3	16 - 28	0,107
Nierentiefe [mm]	13	21 ± 2	18 - 25	13	21 ± 2	18 - 25	0,529
Nierenvolumen [cm <sup>3</sup> ]	12	8,4 ± 2,7	4,9 - 14,0	12	8,5 ± 2,3	5,8 - 14,8	1,000

U7	links			rechts			p-Wert
	n	x ± SD	x <sub>min</sub> - x <sub>max</sub>	n	x ± SD	x <sub>min</sub> - x <sub>max</sub>	
Nierenlänge [mm]	61	40 ± 6	28 - 52	62	40 ± 5	31 - 51	0,928
Nierenbreite längs [mm]	52	20 ± 3	16 - 27	52	20 ± 3	14 - 28	0,414
Nierenbreite quer [mm]	60	20 ± 3	13 - 30	61	21 ± 3	14 - 29	<b>0,004*</b>
Nierentiefe [mm]	62	23 ± 4	13 - 31	62	22 ± 3	16 - 29	0,316
Nierenvolumen [cm <sup>3</sup> ]	59	9,7 ± 3,1	3,5 - 19,0	61	10,0 ± 3,2	3,6 - 21,6	0,254

Tabelle 39: Morphologische Nierenparameter in Abhängigkeit der Trophik in der Subgruppe 36.-41. SSW zur U1 und U2 mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests, („\*“ p<0,05)

36.-41. SSW	U1					U2				
	hypotroph x ± SD	n	eutroph x ± SD	n	p- Wert	hypotroph x ± SD	n	eutroph x ± SD	n	p- Wert
Nierenlänge links [mm]	35 ± 4	6	41 ± 6	13	0,025*	39 ± 3	5	38 ± 6	5	0,599
Nierenlänge rechts [mm]	35 ± 3	6	41 ± 4	13	0,004*	36 ± 3	5	40 ± 6	5	0,915
Nierenbreite längs links [mm]	21 ± 4	3	21 ± 2	10	1,000	20 ± 2	5	20 ± 5	3	0,879
Nierenbreite längs rechts [mm]	19 ± 0	3	21 ± 2	9	0,073	18 ± 1	5	21 ± 3	4	0,133
Nierenbreite quer links [mm]	16 ± 3	6	20 ± 3	13	0,012*	16 ± 1	5	21 ± 4	5	0,044*
Nierenbreite quer rechts [mm]	19 ± 4	6	22 ± 3	13	0,460	20 ± 2	5	22 ± 6	5	0,598
Nierentiefe links [mm]	21 ± 3	6	22 ± 3	13	0,791	20 ± 2	5	24 ± 2	5	0,028*
Nierentiefe rechts [mm]	20 ± 4	6	22 ± 3	13	0,756	21 ± 3	5	23 ± 4	5	0,344
Nierenvolumen links [cm <sup>3</sup> ]	6,0 ± 1,4	6	9,4 ± 3,2	13	0,005*	6,8 ± 1,1	5	10,8 ± 4,9	5	0,047*
Nierenvolumen rechts [cm <sup>3</sup> ]	7,2 ± 2,5	6	10,6 ± 3,9	13	0,059	8,1 ± 2,2	5	11,4 ± 6,6	5	0,347

Tabelle 40: Differenz der morphologischen Nierenparameter in den Subgruppen mit Ergebnissen des Kruskal-Wallis-Tests („\*“ p<0,05)

Differenz U7 – U1	links				rechts			
	27-32 SSW x ± SD	33-35 SSW x ± SD	36-41 SSW x ± SD	p- Wert	27-32 SSW x ± SD	33-35 SSW x ± SD	36-41 SSW x ± SD	p- Wert
Nierenlänge [mm]	10,3 ± 5,0 n= 9	0,8 ± 5,2 n= 13	1,7 ± 4,2 n= 19	<0,001*	8,8 ± 5,0 n= 9	5,4 ± 7,3 n= 14	1,5 ± 4,0 n= 19	0,007*
Nierenbreite längs [mm]	5,0 ± 4,2 n= 8	-2,0 ± 2,9 n= 11	0,4 ± 1,9 n= 12	0,001*	2,8 ± 2,8 n= 8	2,2 ± 4,1 n= 10	-0,3 ± 1,3 n= 12	0,026*
Nierenbreite quer [mm]	4,6 ± 2,9 n= 8	0,4 ± 3,3 n= 13	2,2 ± 4,0 n= 19	0,011*	4,8 ± 4,8 n= 8	1,6 ± 4,7 n= 15	0,2 ± 3,5 n= 19	0,133
Nierentiefe [mm]	4,9 ± 5,4 n= 9	2,3 ± 4,4 n= 13	0,6 ± 2,4 n= 19	0,090	3,3 ± 5,0 n= 9	1,7 ± 3,4 n= 14	0,1 ± 2,7 n= 19	0,158
Nierenvolumen [cm <sup>3</sup> ]	5,8 ± 2,8 n= 8	1,1 ± 2,2 n= 13	1,7 ± 2,6 n= 19	0,004*	4,4 ± 3,5 n= 8	2,6 ± 3,4 n= 14	0,3 ± 2,5 n= 19	0,009*

Tabelle 41: Durchblutungsparameter der Nierenarterien beidseits und des Truncus coeliacus zur U1-U6 in den Subgruppen unter Angabe von Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests („\*“ p<0,05) (Teil 1)

	U1					U2					U3				
	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
Vsys li. [cm/s]	32 ± 18	17	37 ± 17	31	0,168	33 ± 16	15	46 ± 34	21	0,188	43 ± 20	12	40 ± 14	15	0,981
Vsys re. [cm/s]	43 ± 33	19	41 ± 27	30	0,878	44 ± 41	15	47 ± 39	22	0,578	45 ± 16	10	41 ± 17	15	0,454
Vsys Tr.coel. [cm/s]	<b>59 ± 7</b>	<b>8</b>	<b>75 ± 24</b>	<b>20</b>	<b>0,025*</b>	73 ± 26	9	61 ± 15	8	0,178	106 ± 46	4	70 ± 21	5	0,142
Vdia li. [cm/s]	7 ± 6	17	9 ± 5	31	0,143	8 ± 5	15	11 ± 12	21	0,521	6 ± 4	12	8 ± 3	15	0,223
Vdia re. [cm/s]	8 ± 6	19	8 ± 4	30	0,782	9 ± 8	15	11 ± 12	22	0,915	7 ± 2	10	7 ± 5	15	0,890
Vdia Tr.coel. [cm/s]	<b>15 ± 9</b>	<b>8</b>	<b>21 ± 7</b>	<b>20</b>	<b>0,025*</b>	22 ± 8	9	18 ± 8	8	0,386	<b>23 ± 4</b>	<b>4</b>	<b>12 ± 7</b>	<b>5</b>	<b>0,027*</b>
Vmean li. [cm/s]	15 ± 8	16	17 ± 10	30	0,545	19 ± 10	12	24 ± 22	19	0,808	16 ± 10	10	19 ± 8	13	0,548
Vmean re. [cm/s]	15 ± 10	14	18 ± 11	27	0,441	20 ± 10	11	25 ± 25	21	0,953	21 ± 6	8	19 ± 9	14	0,275
VmeanTr.coel. [cm/s]	32 ± 9	7	41 ± 13	20	0,109	<b>46 ± 8</b>	<b>7</b>	<b>33 ± 10</b>	<b>7</b>	<b>0,035*</b>	49 ± 14	4	34 ± 9	5	0,086
PI li.	1,6 ± 0,6	16	1,9 ± 0,9	29	0,406	1,5 ± 0,5	12	1,8 ± 1,3	19	0,792	2,3 ± 0,9	10	1,7 ± 0,5	14	0,101
PI re.	2,3 ± 1,7	16	2,2 ± 1,7	27	0,891	1,5 ± 0,3	11	1,9 ± 1,0	21	0,858	1,9 ± 0,4	8	1,9 ± 0,8	14	0,946
PI Tr. coel.	1,4 ± 0,4	7	1,3 ± 0,3	20	0,360	1,3 ± 0,2	7	1,4 ± 0,5	7	0,655	1,6 ± 0,4	4	1,7 ± 0,3	5	0,806
RI li.	0,7 ± 0,1	17	0,8 ± 0,1	31	0,755	0,8 ± 0,1	15	0,8 ± 0,1	21	0,653	0,9 ± 0,1	12	0,8 ± 0,1	15	0,188
RI re.	0,8 ± 0,1	17	0,8 ± 0,1	29	0,554	0,8 ± 0,1	15	0,8 ± 0,2	22	0,951	0,8 ± 0,1	10	0,8 ± 0,1	15	0,405
RI Tr. coel.	0,8 ± 0,1	8	0,7 ± 0,1	20	0,127	0,7 ± 0,1	9	0,7 ± 0,1	8	1,000	0,8 ± 0,1	4	0,8 ± 0,1	5	0,806



Tabelle 41: Durchblutungsparameter der Nierenarterien beidseits und des Truncus coeliacus zur U1-U6 in den Subgruppen unter Angabe von Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests („\*“ p<0,05) (Teil 2)

	U4					U5#				U6#			
	27-33 SSW		34-38 SSW		p-Wert	27-33 SSW		34-38 SSW		27-33 SSW		34-38 SSW	
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	x ± SD	n	x ± SD	n
Vsys li. [cm/s]	52 ± 20	7	28 ± 7	7	0,018*	48 ± 13	11	31 ± 7	4	59 ± 15	4	#	
Vsys re. [cm/s]	42 ± 16	7	42 ± 14	10	0,845	48 ± 25	10	32 ± 5	2	56 ± 28	6	#	
Vsys Tr. coel. [cm/s]	62 ± 7	4	64 ± 12	3	0,480	92 ± 42	6	83	1	75 ± 39	3	#	
Vdia li. [cm/s]	7 ± 6	7	5 ± 3	7	0,701	6 ± 6	11	7 ± 5	4	6 ± 5	4	#	
Vdia re. [cm/s]	5 ± 1	7	8 ± 6	10	0,380	4 ± 3	10	6 ± 1	2	10 ± 4	6	#	
Vdia Tr. coel. [cm/s]	15 ± 3	4	13 ± 1	3	0,480	19 ± 14	6	11	1	13 ± 7	3	#	
Vmean li. [cm/s]	24 ± 11	7	14 ± 4	6	0,032*	22 ± 6	11	17 ± 8	4	29 ± 6	3	#	
Vmean re. [cm/s]	19 ± 6	6	22 ± 9	9	0,480	22 ± 13	10	19 ± 0	2	26 ± 14	6	#	
Vmean Tr. coel. [cm/s]	33 ± 1	3	33 ± 5	2	#	46 ± 24	6	47	1	36 ± 19	3	#	
PI li.	1,9 ± 0,6	7	1,6 ± 0,4	6	0,474	2,1 ± 0,9	11	1,7 ± 0,8	4	2,0 ± 0,5	3	#	
PI re.	1,9 ± 0,4	6	1,7 ± 0,5	9	0,239	2,4 ± 1,0	10	1,4 ± 0,3	2	1,9 ± 0,2	6	#	
PI Tr. coel.	1,4 ± 0,2	3	1,5 ± 0,1	3	0,513	1,7 ± 0,7	6	1,5	1	1,7 ± 0,3	3	#	
RI li.	0,9 ± 0,1	7	0,8 ± 0,1	7	0,225	0,9 ± 0,1	11	0,8 ± 0,1	4	0,9 ± 0,1	4	#	
RI re.	0,9 ± 0,1	7	0,8 ± 0,1	10	0,464	0,9 ± 0,1	10	0,8 ± 0,1	2	0,8 ± 0,0	6	#	
RI Tr. coel.	0,8 ± 0,0	4	0,8 ± 0,0	3	0,476	0,8 ± 0,1	6	0,9	1	0,8 ± 0,1	3	#	

Legende: # Aufgrund der geringen Patientenzahl erfolgte zur U5 und U6 keine statistische Analyse.

Tr. coel.= Truncus coeliacus, li= A.renalis links, re.= A. renalis rechts,

Tabelle 42: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der Durchblutungsparameter der Nierenarterien beidseits sowie des Truncus coeliacus zur U1-U2 und U7 in den Subgruppen 27.-32. SSW, 33.-35. SSW und 36.-41. SSW, Gruppenunterschiede mittels Kruskal-Wallis-Test; (, \*<sup>“</sup>  $p < 0,05$ )

	U1				U2				U7			
	27-32 SSW x $\pm$ SD	33-35 SSW x $\pm$ SD	36-41 SSW x $\pm$ SD	p-Wert	27-32 SSW x $\pm$ SD	33-35 SSW x $\pm$ SD	36-41 SSW x $\pm$ SD	p-Wert	27-32 SSW x $\pm$ SD	33-35 SSW x $\pm$ SD	36-41 SSW x $\pm$ SD	p-Wert
<b>A. renalis links</b>	<i>n</i> = 14	<i>n</i> = 21	<i>n</i> = 16		<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 17	<i>n</i> = 10		<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 12	
Vsys [cm/s]	31 $\pm$ 18	37 $\pm$ 18	36 $\pm$ 13	0,310	35 $\pm$ 17	39 $\pm$ 20	59 $\pm$ 49	0,579	45 $\pm$ 21	33 $\pm$ 10	42 $\pm$ 25	0,521
Vdia [cm/s]	6 $\pm$ 3	8 $\pm$ 5	9 $\pm$ 5	0,095	8 $\pm$ 5	9 $\pm$ 9	12 $\pm$ 14	0,956	7 $\pm$ 3	7 $\pm$ 4	9 $\pm$ 6	0,775
Vmean [cm/s]	15 $\pm$ 8	17 $\pm$ 10	18 $\pm$ 8	0,646	21 $\pm$ 11	20 $\pm$ 14	30 $\pm$ 27	0,600	21 $\pm$ 7	18 $\pm$ 7	21 $\pm$ 12	0,816
PI	1,5 $\pm$ 0,6	2,0 $\pm$ 0,9	1,7 $\pm$ 0,9	0,411	1,5 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 1,5	1,6 $\pm$ 0,5	0,715	1,4 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,6	0,230
RI	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,530	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,530	0,8 $\pm$ 0,0	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,436
<b>A. renalis rechts</b>	<i>n</i> = 14	<i>n</i> = 24	<i>n</i> = 15		<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 10		<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 14	
Vsys [cm/s]	35 $\pm$ 32	46 $\pm$ 26	40 $\pm$ 28	0,217	50 $\pm$ 47	38 $\pm$ 20	61 $\pm$ 53	0,705	50 $\pm$ 13	47 $\pm$ 13	42 $\pm$ 24	0,244
Vdia [cm/s]	8 $\pm$ 6	8 $\pm$ 6	7 $\pm$ 4	0,796	10 $\pm$ 9	8 $\pm$ 7	16 $\pm$ 16	0,424	11 $\pm$ 4	9 $\pm$ 6	6 $\pm$ 4	0,107
Vmean [cm/s]	16 $\pm$ 10	17 $\pm$ 11	19 $\pm$ 11	0,722	23 $\pm$ 11	19 $\pm$ 11	31 $\pm$ 35	0,813	29 $\pm$ 9	24 $\pm$ 8	18 $\pm$ 11	0,167
PI	1,4 $\pm$ 0,4	2,9 $\pm$ 2,1	1,7 $\pm$ 0,8	0,235	1,6 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,8	1,9 $\pm$ 1,2	0,870	1,3 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,7	5,3 $\pm$ 12,4	0,115
RI	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,692	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,1	0,447	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,523
<b>Truncus coeliacus</b>	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 8		<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 5		<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 6	
Vsys [cm/s]	59 $\pm$ 8	73 $\pm$ 26	73 $\pm$ 17	0,149	70 $\pm$ 28	70 $\pm$ 19	80 $\pm$ 58	0,802	70 $\pm$ 38	57	88 $\pm$ 48	#
Vdia [cm/s]	15 $\pm$ 9	20 $\pm$ 9	20 $\pm$ 4	0,227	22 $\pm$ 9	22 $\pm$ 6	18 $\pm$ 13	0,537	18 $\pm$ 4	29	19 $\pm$ 12	#
Vmea [cm/s]	33 $\pm$ 10	40 $\pm$ 14	40 $\pm$ 11	0,444	47 $\pm$ 8	40 $\pm$ 8	35 $\pm$ 26	0,137	40 $\pm$ 15	43	44 $\pm$ 20	#
PI	1,4 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 2,2	1,4 $\pm$ 0,2	0,646	1,3 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,4	0,065	1,2 $\pm$ 0,4	0,6	1,5 $\pm$ 0,2	#
RI	0,7 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,0	0,310	0,7 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,150	0,7 $\pm$ 0,1	0,5	0,9 $\pm$ 0,1	#

Legende: # Aufgrund der geringen Patientenanzahl erfolgte keine statistische Analyse.

Tabelle 43: Durchblutungsparameter der Arteriae renales beidseits in Abhängigkeit der Trophik im gesamten Patientenkollektiv zur U1-U5 sowie U7 mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests; („,\*“ p<0,05)

	U1					U2				
	hypotroph		eutroph		p-Wert	hypotroph		eutroph		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
Vsys li [cm/s]	26 ± 8	8	37 ± 18	42	0,173	36 ± 24	9	43 ± 30	28	0,436
Vsys re [cm/s]	<b>20 ± 7</b>	<b>8</b>	<b>45 ± 29</b>	<b>44</b>	<b>0,007*</b>	52 ± 57	9	46 ± 33	30	0,482
Vdia li [cm/s]	7 ± 4	8	8 ± 5	42	0,741	9 ± 12	9	9 ± 9	28	0,322
Vdia re [cm/s]	5 ± 3	8	8 ± 6	44	0,323	14 ± 16	9	9 ± 9	29	0,823
Vmean li [cm/s]	15 ± 4	7	17 ± 9	40	0,698	22 ± 19	7	22 ± 18	25	0,837
Vmean re [cm/s]	12 ± 4	7	18 ± 11	36	0,188	30 ± 38	7	21 ± 13	25	0,494
PI links	1,4 ± 0,4	7	1,8 ± 0,8	40	0,250	1,5 ± 0,6	7	1,8 ± 1,2	25	0,584
PI rechts	<b>1,1 ± 0,5</b>	<b>7</b>	<b>2,4 ± 1,7</b>	<b>36</b>	<b>0,015*</b>	1,4 ± 0,2	7	1,8 ± 0,9	25	0,127
RI links	0,7 ± 0,1	8	0,8 ± 0,1	42	0,157	0,8 ± 0,1	9	0,8 ± 0,1	28	0,524
RI rechts	<b>0,7 ± 0,1</b>	<b>8</b>	<b>0,8 ± 0,1</b>	<b>41</b>	<b>0,037*</b>	0,7 ± 0,1	9	0,8 ± 0,2	29	0,103

	U3					U4				
	hypotroph		eutroph		p-Wert	hypotroph		eutroph		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
Vsys li [cm/s]	36 ± 9	6	43 ± 18	21	0,600	28 ± 6	3	43 ± 20	11	0,139
Vsys re [cm/s]	42 ± 15	6	43 ± 17	19	0,874	32 ± 11	5	46 ± 14	12	0,073
Vdia li [cm/s]	6 ± 3	6	7 ± 4	21	0,448	4 ± 1	3	7 ± 5	11	0,185
Vdia re [cm/s]	6 ± 4	6	7 ± 4	19	0,484	4 ± 3	5	8 ± 5	12	0,292
Vmean li [cm/s]	18 ± 4	6	19 ± 9	16	0,912	14 ± 2	3	22 ± 10	10	0,204
Vmean re [cm/s]	19 ± 8	6	20 ± 8	16	0,941	16 ± 6	5	23 ± 8	10	0,086
PI links	1,7 ± 0,5	6	2,0 ± 0,8	17	0,529	1,8 ± 0,4	3	1,8 ± 0,6	10	0,866
PI rechts	1,9 ± 0,4	6	1,9 ± 0,7	15	0,586	1,8 ± 0,5	5	1,7 ± 0,4	10	0,806
RI links	0,8 ± 0,1	6	0,8 ± 0,1	21	0,861	0,9 ± 0,1	3	0,8 ± 0,1	11	0,697
RI rechts	0,9 ± 0,1	6	0,8 ± 0,1	19	0,373	0,9 ± 0,1	5	0,8 ± 0,1	12	0,460

	U5					U7				
	hypotroph		eutroph		p-Wert	hypotroph		eutroph		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
Vsys li [cm/s]	44 ± 18	4	43 ± 13	11	0,896	31 ± 12	7	36 ± 12	18	0,250
Vsys re [cm/s]	31 ± 10	4	53 ± 25	8	0,126	<b>33 ± 16</b>	<b>7</b>	<b>49 ± 21</b>	<b>17</b>	<b>0,028*</b>
Vdia li [cm/s]	7 ± 9	4	6 ± 4	11	0,896	6 ± 4	7	8 ± 5	18	0,238
Vdia re [cm/s]	5 ± 3	4	4 ± 3	8	1,000	5 ± 5	7	9 ± 5	17	0,081
Vmean li [cm/s]	21 ± 11	4	20 ± 5	11	0,695	16 ± 7	7	20 ± 8	16	0,216
Vmean re [cm/s]	16 ± 4	4	24 ± 14	8	0,497	16 ± 7	7	23 ± 11	16	0,161
PI links	1,9 ± 0,8	4	2,0 ± 1,0	11	0,896	1,7 ± 0,6	7	1,5 ± 0,4	16	0,815
PI rechts	1,7 ± 0,8	4	2,4 ± 0,9	8	0,089	8,4 ± 17,7	7	1,9 ± 0,7	16	0,920
RI links	0,9 ± 0,1	4	0,9 ± 0,1	11	0,896	0,8 ± 0,1	7	0,8 ± 0,1	18	0,397
RI rechts	0,8 ± 0,1	4	0,9 ± 0,1	8	0,307	0,9 ± 0,1	7	0,8 ± 0,1	17	0,240

Legende: Aufgrund der geringen Patientenanzahl erfolgte zur U6 keine statistische Analyse.  
li= A.renalis links, re= A. renalis rechts,

Tabelle 44: Durchblutungsparameter der Nierenarterien in Abhängigkeit der Trophik in der Subgruppe 36.-41. SSW zur U1 und U2 mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests; („\*“ p<0,05)

36.-41. SSW	U1					U2				
	hypotroph		eutroph		p-Wert	hypotroph		eutroph		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
Vsys li.[cm/s]	29 ± 6	6	40 ± 14	10	0,083	34 ± 21	5	84 ± 58	5	0,117
Vsys re. [cm/s]	<b>22 ± 5</b>	<b>6</b>	<b>52 ± 31</b>	<b>9</b>	<b>0,010*</b>	75 ± 71	5	46 ± 29	5	0,754
Vdia li.[cm/s]	8 ± 4	6	10 ± 6	10	0,551	<b>5 ± 5</b>	<b>5</b>	<b>19 ± 18</b>	<b>5</b>	<b>0,028*</b>
Vdia re. [cm/s]	6 ± 3	6	7 ± 4	9	0,346	21 ± 20	5	12 ± 12	5	0,602
Vmean li.[cm/s]	16 ± 3	6	19 ± 10	10	0,447	17 ± 8	5	43 ± 24	5	0,076
Vmean re.[cm/s]	13 ± 3	5	22 ± 13	9	0,125	42 ± 49	4	23 ± 21	5	0,806
PI li.	1,3 ± 0,4	6	1,9 ± 1,0	10	0,129	1,6 ± 0,6	5	1,6 ± 0,3	5	0,834
PI re.	<b>1,0 ± 0,5</b>	<b>5</b>	<b>2,0 ± 0,7</b>	<b>9</b>	<b>0,011*</b>	1,3 ± 0,3	4	2,3 ± 1,7	5	0,327
RI li.	0,7 ± 0,1	6	0,8 ± 0,1	10	0,129	0,8 ± 0,1	5	0,8 ± 0,1	5	0,754
RI re.	0,7 ± 0,1	6	0,8 ± 0,1	9	0,126	0,7 ± 0,1	5	0,8 ± 0,1	5	0,602

Legende: li= A.renalis links, re= A. renalis rechts.

Tabelle 45: lineare Regressionsanalyse der systolischen Flussgeschwindigkeit der A.renalis links mit somatischen Parametern und dem Gestationsalter

systolische Flussgeschwindigkeit A. renalis links	U1		U2	
	p-Wert	Regressionskoeffizient B	p-Wert	Regressionskoeffizient B
Körpergewicht	0,171	0,007	0,079	0,021
Gestationsalter	0,672	-0,495	0,884	0,326
Körperlänge	<b>0,036*</b>	<b>1,893</b>	<b>0,022*</b>	<b>3,920</b>
Gestationsalter	0,260	-1,412	0,714	-0,837
Kopfumfang	0,050	2,975	0,458	2,042
Gestationsalter	0,273	-1,464	0,443	1,933
Körperoberfläche	0,074	0,020	0,077	0,044
Gestationsalter	0,395	-1,056	0,989	-0,031
Körpergewicht-Körperlängen-Ratio	0,145	0,457	0,264	0,827
Gestationsalter	0,635	-0,547	0,562	1,349
Körpergewicht-Kopfumfang-Ratio	0,121	0,334	0,077	0,940
Gestationsalter	0,592	-0,615	0,882	0,346

Tabelle 46 A)-E): Mittelwerte und Standardabweichung der morphologischen Nierenparameter zur U1-U4 sowie U7 im Vergleich bei Kindern ohne Atemwegskomplikationen (Gruppe 1) und Kindern mit schweren Atemwegskomplikationen (Gruppe 3) mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests, („\*\*“  $p < 0,05$ )

A) Nierenlänge [mm]	links					rechts				
	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
U1	39 ± 5	31	35 ± 6	14	0,029*	38 ± 5	32	34 ± 6	14	0,028*
U2	39 ± 5	18	36 ± 5	12	0,112	39 ± 4	18	35 ± 6	12	0,040*
U3	39 ± 6	16	38 ± 5	10	0,234	41 ± 5	16	36 ± 7	11	0,019*
U4	42 ± 5	13	39 ± 3	7	0,111	43 ± 3	13	38 ± 6	7	0,019*
U7	41 ± 6	32	40 ± 5	16	0,861	41 ± 5	32	39 ± 6	16	0,259

B) Nierenbreite längs [mm]	links					rechts				
	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
U1	21 ± 3	22	19 ± 4	12	0,444	20 ± 2	21	18 ± 4	11	0,188
U2	21 ± 3	14	19 ± 4	12	0,074	20 ± 2	15	18 ± 4	11	0,277
U3	20 ± 2	16	19 ± 1	8	0,710	20 ± 3	15	19 ± 4	9	0,431
U4	21 ± 3	13	20 ± 3	6	0,859	20 ± 3	13	20 ± 3	6	0,656
U7	20 ± 3	28	21 ± 3	14	0,436	20 ± 2	28	20 ± 3	14	0,600

C) Nierenbreite quer [mm]	links					rechts				
	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
U1	19 ± 3	31	18 ± 3	14	0,413	20 ± 4	32	18 ± 4	14	0,108
U2	19 ± 3	17	18 ± 4	12	0,167	22 ± 3	17	20 ± 4	12	0,202
U3	18 ± 3	15	17 ± 2	11	0,370	21 ± 4	16	19 ± 4	11	0,180
U4	20 ± 4	13	18 ± 4	7	0,520	20 ± 3	13	19 ± 4	7	0,576
U7	20 ± 4	32	19 ± 2	16	0,432	21 ± 3	32	20 ± 3	16	0,097

D) Nierentiefe [mm]	links					rechts				
	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
U1	21 ± 3	31	19 ± 5	14	0,205	22 ± 3	32	20 ± 5	14	0,449
U2	23 ± 3	17	21 ± 5	12	0,242	23 ± 3	18	22 ± 5	12	0,551
U3	22 ± 3	16	21 ± 5	11	0,333	22 ± 3	16	21 ± 5	11	0,428
U4	23 ± 4	13	23 ± 4	7	0,841	21 ± 3	13	22 ± 2	7	0,717
U7	23 ± 3	32	24 ± 5	16	0,495	23 ± 3	32	22 ± 4	16	0,982

E) Nieren- volumen [cm³]	links					rechts				
	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
U1	8,2 ± 2,7	31	6,6 ± 3,3	14	0,088	9,2 ± 3,6	32	7,3 ± 3,9	14	0,177
U2	9,4 ± 3,3	17	7,3 ± 3,0	12	0,092	8,6 ± 4,6	12	10,4 ± 3,6	17	0,121
U3	8,4 ± 2,7	15	7,7 ± 2,9	10	0,542	10,0 ± 3,3	16	7,8 ± 3,9	11	0,103
U4	10,0 ± 2,3	13	9,1 ± 3,6	7	0,405	9,9 ± 2,5	13	8,7 ± 3,3	7	0,219
U7	9,8 ± 3,1	32	9,7 ± 3,2	16	0,861	10,5 ± 3,4	32	9,2 ± 3,0	16	0,406

Anmerkung: Die Untersuchungen U5 und U6 eignen sich aufgrund geringer Patientenzahlen nicht zur weiteren Analyse.

Tabelle 47: Mittelwerte und Standardabweichung der Durchblutungsparameter der Nierenarterien beidseits sowie des Truncus coeliacus zur U1-U4 sowie U7 im Vergleich bei Kindern ohne Atemwegskomplikationen und Kindern mit schweren Atemwegskomplikationen mit Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests, („\*“ p<0,05)

	U1					U2				
	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
Vsys li [cm/s]	38 ± 16	27	33 ± 20	13	0,231	52 ± 41	16	32 ± 14	11	0,167
Vsys re [cm/s]	38 ± 23	27	47 ± 27	14	0,211	55 ± 46	16	51 ± 43	12	0,710
Vdia li [cm/s]	9 ± 5	27	8 ± 5	13	0,199	11 ± 12	16	8 ± 5	11	0,767
Vdia re [cm/s]	7 ± 4	27	9 ± 6	14	0,386	14 ± 14	16	9 ± 8	12	0,593
Vmean li [cm/s]	18 ± 8	27	16 ± 10	13	0,363	26 ± 23	15	19 ± 10	8	0,651
Vmean re [cm/s]	17 ± 11	25	22 ± 12	11	0,186	28 ± 28	15	23 ± 10	8	0,872
PI links	1,8 ± 0,8	27	1,6 ± 0,5	13	0,665	2,0 ± 1,4	15	1,5 ± 0,6	8	0,146
PI rechts	2,5 ± 1,9	24	2,0 ± 1,3	12	0,557	1,7 ± 1,0	15	1,7 ± 0,5	8	0,333
RI links	0,8 ± 0,1	7	0,7 ± 0,1	13	0,784	0,8 ± 0,1	16	0,8 ± 0,1	11	0,159
RI rechts	0,8 ± 0,1	6	0,8 ± 0,1	12	0,789	0,7 ± 0,2	16	0,8 ± 0,1	12	0,296

	U3					U4				
	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n		x ± SD	n	x ± SD	n	
Vsys li [cm/s]	39 ± 15	13	41 ± 19	7	0,937	34 ± 15	6	50 ± 24	5	0,273
Vsys re [cm/s]	38 ± 15	13	42 ± 18	6	0,599	43 ± 15	8	42 ± 17	6	0,897
Vdia li [cm/s]	8 ± 4	13	5 ± 4	7	0,219	6 ± 3	6	4 ± 2	5	0,314
Vdia re [cm/s]	7 ± 5	13	6 ± 4	6	0,380	8 ± 6	8	6 ± 1	6	0,519
Vmean li [cm/s]	18 ± 9	10	16 ± 8	7	0,770	17 ± 7	6	22 ± 12	5	0,360
Vmean re [cm/s]	17 ± 9	11	18 ± 5	6	0,228	22 ± 9	8	19 ± 6	5	0,306
PI links	<b>1,7 ± 0,6</b>	<b>11</b>	<b>2,5 ± 0,8</b>	7	<b>0,041*</b>	1,7 ± 0,4	6	2,1 ± 0,4	5	0,360
PI rechts	2,0 ± 0,9	10	2,0 ± 0,4	6	0,448	1,7 ± 0,5	8	1,9 ± 0,4	5	0,380
RI links	0,8 ± 0,1	13	0,9 ± 0,1	7	0,088	0,8 ± 0,1	6	0,9 ± 0,1	5	0,201
RI rechts	0,8 ± 0,1	13	0,9 ± 0,1	6	0,136	0,8 ± 0,0	8	0,8 ± 0,0	6	0,561

	U7				
	Gruppe 1		Gruppe 3		p-Wert
	x ± SD	n	x ± SD	n	
Vsys li [cm/s]	40 ± 22	22	39 ± 16	10	0,935
Vsys re [cm/s]	43 ± 24	22	50 ± 23	9	0,433
Vdia li [cm/s]	9 ± 5	22	7 ± 4	10	0,714
Vdia re [cm/s]	7 ± 5	22	9 ± 5	9	0,117
Vmean li [cm/s]	20 ± 11	21	20 ± 9	10	0,833
Vmean re [cm/s]	19 ± 12	22	27 ± 11	8	0,122
PI links	1,8 ± 1,2	21	1,7 ± 0,7	10	0,657
PI rechts	<b>4,3 ± 9,9</b>	<b>22</b>	<b>1,6 ± 0,4</b>	<b>8</b>	<b>0,046*</b>
RI links	0,8 ± 0,1	22	0,8 ± 0,1	10	0,542
RI rechts	0,8 ± 0,1	22	0,8 ± 0,1	10	0,776

Anmerkung: Die Untersuchungen U5 und U6 wurden aufgrund geringer Patientenzahlen nicht statistisch untersucht.

Legende: li= A.renalis links, re= A. renalis rechts.

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Julia Stöffgen  
Geburtsdatum: 22.11.1986  
Geburtsort: Burgstädt  
Familienstand: ledig

### **Facharztweiterbildung**

seit 04/2013 Weiterbildungsassistentin Klinik für Anästhesiologie und  
operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Halle

### **Studium**

**10/2006 - 03/2013 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-  
Universität Jena**

08/2011 - 07/2012 Praktisches Jahr, Uniklinik Jena

### **Freiwilliges Soziales Jahr**

09/2005 - 08/2006 Landkreis Mittweida Krankenhaus gGmbH

### **Schul Ausbildung**

1997 - 2005 Gymnasium Mittweida/Hainichen, Außenstelle Mittweida  
1993 - 1997 Grundschule Altmittweida

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung der vorliegenden Arbeit unterstützt haben, herzlich bedanken.

Insbesondere gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. habil. Axel Hübler für die Vergabe des Dissertationsthemas, die fachliche Begleitung und die zahlreichen konstruktiven Vorschläge bei der Anfertigung der Dissertationsschrift.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Peter Hartmann, der vor allem zu Beginn die Datenerhebung forciert hat.

Ich danke allen Ärzten, welche die sonographischen Messungen vorgenommen haben, den Schwestern und sonstigen Mitarbeitern der Sektion Neonatologie und Intensivmedizin der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Jena für die freundliche Unterstützung und Hilfe bei allen Fragen und Problemen.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Freund sowie allen Freunden, insbesondere Ulrike, für ihre ständige Unterstützung und Motivation während der Datenerhebung, Datenauswertung und Anfertigung dieser Dissertationsschrift.



### **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. habil. A. Hübler,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Halle, 04. Juni 2013

Julia Stöffgen